

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem*	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Reino Unido	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Reino Unido		Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml
Bélgica	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B-1330 Rixensart, Bélgica		Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml
Grécia		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri, Grécia	Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml
Irlanda		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlanda	Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml
Polónia		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido	Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml
Espanha		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Espanha	Menitorix	5 µg PRP Hib + 12,5 µg TT+ 5 µg PSC MenC + 5 µg TT	Pó e solvente para solução injectável	Via intramuscular	0,5 ml

* Hib PRP - Polirribosilribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* do tipo B
TT – Toxóide do tétano
MenC PSC – Polissacárido de *Neisseria meningitidis* do serogrupo C

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO MENITORIX

O Menitorix é uma preparação liofilizada para vacinas constituída por 5 µg do polissacárido capsular purificado do *H. influenzae* tipo b, fosfato de poliribosilribitol (PRP) e 5 µg do polissacárido capsular meningocócico do grupo C (PSC), ambos directamente conjugados com a proteína portadora do toxóide tetânico (TT). O medicamento é utilizado para a imunização activa de lactentes, a partir dos 2 meses de idade, e bebés, até aos 2 anos de idade, para a prevenção das doenças invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC), sendo administrado por injeção intramuscular.

O Requerente/Titular da AIM submeteu um pedido para a obtenção de uma Autorização de Introdução no Mercado através do procedimento de reconhecimento mútuo para o Menitorix, com base na Autorização de Introdução no Mercado concedida pelo Reino Unido. O procedimento de consulta foi iniciado com o Reino Unido enquanto Estado-Membro de referência (EMR), devido a reservas apresentadas pelos Estados-Membros envolvidos, a Grécia, a Polónia e a Espanha, relativamente a questões de segurança e eficácia fundamentais e aos correlados com a protecção imunológica. Estes Estados-Membros consideraram que a documentação clínica apresentada foi insuficiente para estabelecer a eficácia e segurança clínicas do Menitorix, considerando que o medicamento é uma vacina conjugada e bivalente inteiramente nova. Estas questões foram transmitidas ao CHMP durante o procedimento de consulta levado a cabo nos termos do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, em 26 de Abril de 2007.

Após a avaliação inicial, o CHMP considerou que, de acordo com as condições do estudo, os dados de segurança e imunogenicidade fornecidos foram adequados para avaliar a relação benefício-risco para a utilização do *Menitorix* para a primeira imunização e/ou reforço e poderiam ser utilizados para avaliar a protecção eventualmente proporcionada pela vacina. A dimensão da base de dados de segurança decorrente dos estudos clínicos e a semelhança desta nova vacina com medicamentos já autorizados foram as duas razões invocadas para aceitar a base de dados fornecida, que é apoiada pelo facto de os dados de segurança disponíveis não indicarem quaisquer problemas invulgares. Contudo, o CHMP considerou existirem reservas referentes à persistência a longo prazo dos anticorpos, à adequação do conjunto de dados de segurança, tendo em conta a Norma orientadora sobre a avaliação clínica de novas vacinas do CHMP (*Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines*) e à indicação do Menitorix tanto para a primeira imunização como para o reforço. O CHMP adoptou uma lista de questões essenciais a serem abordadas pelo Requerente/Titular da AIM e solicitou que o VWP (*Vaccine Working Party* – Grupo de trabalho em vacinas) avaliasse as mesmas questões essenciais. O VWP apreciou os novos dados apresentados juntamente com os dados já submetidos e considerou que os dados de segurança e imunogenicidade são adequados e satisfatórios para suportar a aprovação do Menitorix. Os dados corroboram a utilização do Menitorix para a primeira imunização na infância e para o reforço no segundo ano de vida, bem como para o reforço dos bebés que foram imunizados com o Menitorix ou com outras vacinas conjugadas Hib e MenC.

Por forma a discutir as implicações para a protecção a longo prazo contra a MenC dos dados aos 18 meses pós-administração de reforço no estudo 022, sobretudo no caso daquelas crianças que tinham recebido a vacinação primária com o Menitorix, o Requerente/Titular da AIM reviu os dados disponíveis referentes aos títulos de anticorpos e eficácia da vacina após a administração de uma dose única de vacinas de mono-componentes no segundo ano de vida. Os dados dos Resumos das Características do Medicamento, os dados da literatura e os dados gerados durante o desenvolvimento clínico, combinados com recentes dados de vigilância obtidos no Reino Unido e no Canadá, sugerem que a eficácia da vacina se manteve elevada nos indivíduos não-imunizados inicialmente e vacinados no segundo ano de vida com uma dose única. Com base nos títulos SBA-MenC e no TMG SBA (anticorpos bactericidas séricos) obtidos em estudos e na eficácia de doses únicas de vacinas MenC conjugadas de mono-componentes em bebés não-imunizados, o Requerente/Titular da AIM concluiu que a eficácia a longo prazo do *Menitorix* será pelo menos tão boa, senão mesmo melhor, quanto a observada nesta faixa etária no Reino Unido e no Canadá. Um estudo em curso irá gerar dados de SBA a longo prazo, enquanto que o Requerente/Titular da AIM também se comprometeu a monitorizar a

persistência dos anticorpos durante cinco anos em estudos subsequentes 023, 024, 025 e 026, em consonância com a “Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population” (norma orientadora sobre investigação clínica de medicamentos na população pediátrica) (CPMP/ICH/2711/99).

O CHMP considerou que os dados sugerem que a provável protecção a longo prazo proporcionada pelo *Menitorix* não deve ser motivo de preocupação quando utilizada para a primeira imunização e reforço ou para o reforço de crianças já imunizadas com outras vacinas MenC conjugadas. Além do mais, o CHMP considera que os dados relativos à persistência dos títulos dos SBA até 5 anos após o reforço com o *Menitorix* isoladamente não podem prever o efeito protector a longo prazo da vacinação, que só pode ser calculado através de vigilância pormenorizada da doença e, consequentemente, concorda com o proposto RCM revisto que reflecte, com exactidão e abrangência, o extenso corpo de dados já acumulados relativamente à imunidade proporcionada por esta vacina.

Para justificar ainda mais a adequação da base de dados de segurança em crianças imunizadas pela primeira vez e/ou que receberam o reforço com o *Menitorix*, o Requerente/Titular da AIM forneceu dados adicionais decorrentes de dois estudos recentemente notificados, aumentando a base de dados total com 1131 participantes adicionais que receberam um total de 2992 doses de *Menitorix*. Os novos totais são, consequentemente, 3293 lactentes vacinados com o *Menitorix* como primeira imunização ou como reforço e os 578 lactentes vacinados com 1713 doses de formulações de Hib-MenC intimamente aparentadas. A incidência dos sintomas imprevistos de grau 3 considerados como estando relacionados com a vacinação ou com a vacinação de reforço nos dados previamente submetidos foi extremamente baixa e semelhante entre os grupos de estudo. Os dois novos estudos apresentaram dados semelhantes. O *Menitorix* é utilizado no Reino Unido desde Setembro de 2006 e, até à data, foram publicados três PSUR (*Periodic safety update reports* - Relatórios periódicos de actualização de segurança) em intervalos de 6 meses, com tranquilizadoras taxas baixas de queixas e nenhuma questão de segurança nova, o que permitiu que o Requerente/Titular da AIM concluísse que o perfil de segurança está adequadamente reflectido nas informações de segurança principais. Contudo, após vários relatos de reacções medicamentosas adversas suspeitas, a secção 4.8 do RCM do *Menitorix* foi actualizada. O Requerente/Titular da AIM considera que a extensão da base de dados total de segurança está plenamente coerente com as recomendações da Norma orientadora sobre a avaliação clínica de novas vacinas do CHMP, sendo suficientemente grande para identificar reacções pouco frequentes.

O CHMP considerou que os dados de segurança submetidos indicam que as reacções adversas locais e sistémicas observadas durante os estudos clínicos foram conforme seria de esperar em termos de tipos e taxas para uma vacina conjugada proteína-polissacárido e mostraram uma reactogenicidade semelhante a outras vacinas MenC e Hib de mono-componentes em diversos estudos clínicos. Os dados pós-comercialização não deram origem a novas reservas e o satisfatório perfil de segurança da vacina foi suportado pelos dados de segurança notificados no PSUR 3, a partir da utilização do *Menitorix* em cerca de 0,6 milhões de bebés enquanto dose de reforço para o Hib e a MenC, no Reino Unido. Consequentemente, o CHMP considerou que a dimensão da base de dados de segurança era já satisfatória antes do fornecimento dos dados adicionais do estudo clínico e que as novas informações submetidas aumentam o total para um valor bem acima do mínimo sugerido na norma orientadora do CHMP. Globalmente, o CHMP considera que a base de dados de segurança é de dimensão adequada e satisfatória em termos de conteúdo, o que corrobora a utilização do *Menitorix* para a primeira imunização na infância e para o reforço das crianças no segundo ano de vida previamente imunizadas com o *Menitorix* ou com outras vacinas Hib e MenC conjugadas.

Conclusões de eficácia e segurança

Os dados de imunogenicidade indicam que o *Menitorix* será pelo menos tão eficaz quanto as vacinas PRP-T e MenC conjugadas com Autorização de Introdução no Mercado, quando utilizado para a primeira imunização e/ou para o reforço de acordo com os termos do RCM. O *Menitorix* pode ser utilizado como reforço em bebés previamente imunizados com esta vacina ou com outras vacinas Hib e MenC conjugadas com Autorização de Introdução no Mercado. O CHMP considera que, de acordo com as condições do estudo, o *Menitorix* gera respostas imunitárias suficientes a ambos os componentes do conjugado para proporcionar uma protecção que se espera seja pelo menos tão boa quanto a dos agentes de comparação com Autorização de Introdução no Mercado. A empresa planeia avaliar a persistência dos anticorpos a longo prazo e, para completar este procedimento, deve

comprometer-se formalmente a fornecer para avaliação às autoridades nacionais competentes relevantes os dados de seguimento a longo prazo dos estudos 010/022 e 013, com prazos previstos.

A base de dados de segurança total decorrente de estudos clínicos é, agora, constituída por 3293 lactentes vacinados com *Menitorix* como primeira imunização ou como reforço e por 578 lactentes vacinados com 1713 doses de formulações de Hib-MenC intimamente aparentadas e, consequentemente, excede a sugerida pela Norma orientadora do CHMP para vacinas verdadeiramente novas. A semelhança do *Menitorix* com medicamentos já autorizados e o facto de os dados de segurança disponíveis não apontarem para quaisquer problemas invulgares, são motivos para aceitar a base de dados fornecida. Os regimes que contêm o *Menitorix* não foram mais reactogénicos do que os regimes comparativos nos quais se procedeu à administração do mesmo intervalo total de antígenos. Por último, os dados de vigilância pós-comercialização obtidos no Reino Unido são tranquilizadores. Os dados de segurança e imunogenicidade fornecidos são adequados para estabelecer a natureza favorável do perfil benefício/risco para a utilização do *Menitorix* para a primeira imunização na infância e/ou reforço no segundo ano de vida. As mais recentes actualizações do RCM destinam-se a reflectir os dados totais disponíveis até ao momento.

Em consonância com estas conclusões, o CHMP considerou o *Menitorix* (GSK Bio) como aceitável para fins de registo.

Com base

- nos relatórios de avaliação do Relator e do Co-Relator,
- na resposta do Requerente/Titular da AIM às questões colocadas pelo CHMP,
- na discussão científica no seio do Comité,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado ao *Menitorix*, com a introdução de alterações às secções relevantes da Informação sobre o Medicamento e sujeita ao cumprimento de compromissos. A Informação sobre o Medicamento revista (Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo) constam do Anexo II do Parecer. As condições da Autorização de Introdução no Mercado constam do Anexo IV.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Menitorix e nomes associados (Anexo I) pó e solvente para solução injectável
Vacina conjugada contra *Haemophilus* tipo b e Meningococos do grupo C
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, cada dose de 0,5 ml contém:

Polissacárido de <i>Haemophilus</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato)	5 microgramas
conjugado com toxóide do tétano como proteína transportadora	12,5 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo C (estirpe C11)	5 microgramas
conjugado com o toxóide do tétano como proteína transportadora	5 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável
Pó branco e um solvente límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa de lactentes a partir dos 2 meses de idade e crianças até aos 2 anos de idade para a prevenção de doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC).

Ver também secção 4.4.

4.2 Posologia e modo de administração

Vacinação primária em lactentes dos 2 até aos 12 meses de idade:

Três doses, cada uma de 0,5 ml, devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses.

Não existem dados sobre a administração de uma ou duas doses do esquema de vacinação primária com Menitorix e de outra(s) dose(s) com outras vacinas conjugadas contra Hib e/ou MenC.

Recomenda-se que os lactentes que recebam a primeira dose de Menitorix devam também receber esta vacina para a segunda e terceira dose do esquema de vacinação primária.

Vacinação de reforço:

Nos lactentes, após o esquema de vacinação primária, devem ser administradas doses de reforço de Hib e MenC. Nas crianças que receberam uma vacina combinada de tosse convulsa acelular contendo Hib na série de imunização infantil primária, devem receber a dose de reforço de Hib antes dos 2 anos de idade.

Pode ser administrado uma dose única (0,5 ml) de Menitorix como reforço da imunidade contra o Hib e MenC em crianças que completaram previamente uma série de imunização primária com Menitorix ou com outras vacinas conjugadas contra o Hib ou MenC. A altura da administração da dose de reforço deve estar de acordo com as recomendações oficiais disponíveis e normalmente deve ser a partir dos 12 meses de idade e antes dos 2 anos de idade.

Menitorix não é recomendado em crianças com idade superior a 2 anos de idade devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Dados sobre a imunogenicidade a longo prazo após a administração de Menitorix como vacinação primária e de reforço ainda não estão disponíveis (ver secção 5.1).

Menitorix deve ser administrado apenas por injeção intramuscular, preferencialmente na região antero-lateral da coxa. Nas crianças dos 12 aos 24 meses de idade, a vacina pode ser administrada na região deltóide. (ver também as secções 4.4 e 4.5)

Menitorix não deverá, em circunstância alguma, ser administrado por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa, incluindo o toxóide do tétano, ou a qualquer um dos excipientes (ver as secções 2 e 6.1).

Reacção de hipersensibilidade após a administração prévia com Menitorix.

Doença febril aguda grave. A presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação à vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão clínica e tratamento adequado, em caso de ocorrência de uma reacção anafiláctica rara após administração da vacina.

A vacinação deve ser precedida por uma revisão da história clínica (com especial atenção a vacinações anteriores e possível ocorrência de acontecimentos indesejáveis) e por um exame médico.

A vacina deve ser administrada com precaução nos indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação. Não está disponível informação sobre a administração subcutânea de Menitorix, por isso a possibilidade de ocorrer toxicidade ou eficácia reduzida com esta via de administração é desconhecida.

Menitorix apenas irá conferir protecção contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis* do grupo C. Como para qualquer vacina, Menitorix pode não proteger totalmente todos os indivíduos vacinados contra as infecções a que se destina prevenir.

Não existe informação disponível sobre a administração de Menitorix em crianças (até 2 anos) que não receberam a vacinação primária com conjugados de Hib e MenC.

Não está disponível informação sobre a administração de Menitorix em doentes imunodeficientes. Nos indivíduos com resposta imunitária diminuída (quer devido ao uso de terapêutica imunossupressora, alterações genéticas, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou outras causas) podem não atingir uma resposta imunitária protectora às vacinas conjugadas contra o Hib e MenC. Os indivíduos com deficiências complementares e indivíduos com asplenia funcional ou anatómica podem despoletar uma resposta imunitária às vacinas conjugadas contra o Hib e MenC; contudo desconhece-se o grau de protecção que poderia ser conferido.

Não existem informações disponíveis sobre a administração de Menitorix em lactentes que nasceram prematuramente. Por esta razão é desconhecido o grau de protecção que poderia ser conferido.

Embora tenham sido notificados sintomas de meningite tais como dor/rigidez no pescoço ou fotofobia após a administração de outras vacinas conjugadas de MenC, não existe evidência que as vacinas conjugadas contra MenC causem meningite. Deve manter-se vigilância clínica relativamente à possibilidade de meningite co-acidental.

A imunização com esta vacina não substitui a imunização de rotina contra o tétano.

Visto que o antígeno polissacárido capsular do Hib é eliminado na urina, pode ser observado um teste para a detecção de antígenos positivo, no período de 1-2 semanas após a vacinação. Outros testes de diagnóstico, não baseados na detecção de antígenos capsulares na urina, devem ser utilizados para confirmar a doença por Hib durante este período.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Menitorix não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outra vacina.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre administradas em diferentes locais de injeção.

Em vários estudos com vacinas conjugadas meningocócicas do grupo C monovalentes aprovadas concomitantemente com vacinas combinadas contendo componentes da difteria, tétano e tosse convulsa acelular (com ou sem vírus da poliomielite inactivados, antígeno de superfície da hepatite B ou conjugado Hib [por exemplo DTPa-HBV-IPV-Hib*]), demonstrou originar GMT (títulos médios geométricos) de anticorpos bactericidas séricos (SBA) inferiores comparado com a administração isolada ou à co-administração com vacinas da tosse convulsa de célula completa. A proporção que atinge os títulos de SBA de no mínimo de 1:8 não são afectadas. Actualmente, desconhecem-se as potenciais implicações destas observações para a duração da protecção.

Em estudos clínicos das séries de vacinação primária, Menitorix foi administrado concomitantemente (em coxas opostas) com uma vacina DTPa-HBV-IPV. As respostas a todos os antígenos co-administrados foram satisfatórias e foram semelhantes às obtidas nos grupos de controlo que receberam DTPa-HBV-IPV-Hib* concomitantemente com a vacina conjugada MenC (MenCC) ou DTPa-HBV-IPV* concomitantemente com uma vacina conjugada contra Hib e sem MenCC. A resposta imunitária aos componentes Hib e MenC do Menitorix foi apenas avaliada em estudos clínicos de vacinação primária que incluíram a co-administração com as vacinas DTPa-IPV* ou DTPa-HBV-IPV*.

Num ensaio clínico de vacinação primária, a administração concomitante de uma vacina em investigação contendo a mesma quantidade de sacáridos conjugados Hib e MenC como no Menitorix com uma vacina DTPa-HBV-IPV* e uma vacina pneumocócica sacárida conjugada aprovada (as três injeções foram administradas em locais anatomicamente distantes) deram resposta imunitária semelhante aos sete serotipos pneumocócicos como obtido num grupo que recebeu DTPa-HBV-IPV* concomitantemente com Hib (conjugado com o toxóide do tétano) e uma vacina pneumocócica sacárida conjugada aprovada.

Não existe informação sobre a administração concomitante de Menitorix com a vacina da tosse convulsa de célula completa e a vacina oral da poliomielite, contudo, não é esperada interferência.

Num ensaio clínico de vacinação de reforço contra Hib e MenC, Menitorix foi administrado concomitantemente (em coxas opostas) com uma primeira dose de vacina combinada de sarampo, papeira e rubéola (MMR).

Comparativamente aos dois grupos de controlo que receberam Menitorix ou MMR sozinhos, as respostas imunitárias aos antígenos de ambas as vacinas não foram afectadas pela administração concomitante. Ver as secções 4.8 e 5.1.

*vacinas combinadas da GlaxoSmithKline

4.6 Gravidez e aleitamento

Menitorix não se destina a ser utilizado em adultos. Não existe informação disponível sobre a segurança da vacina quando utilizada durante a gravidez ou a lactação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaios clínicos

Em ensaios clínicos, Menitorix foi administrado como uma série primária de 3 doses (N=1.171) ou como uma dose de reforço (N=991). Quando Menitorix foi administrado no esquema de vacinação primária de 3 doses, foi administrada concomitantemente uma vacina DTPa-HBV-IPV* (N=796) ou uma vacina DTPa-IPV* (N=375).

As reacções adversas ocorridas durante estes estudos foram maioritariamente notificadas durante as 48 horas seguintes à vacinação.

Em dois ensaios clínicos (N=578), Menitorix foi administrado concomitantemente com a vacina de sarampo, papeira e rubéola (MMR). Num destes ensaios clínicos a incidência das reacções adversas observada nos indivíduos (N=102) que receberam Menitorix concomitantemente com MMR* foi semelhante à observada no grupo que recebeu MMR sozinha (N=91) ou Menitorix sozinho (N=104). (Ver as secções 4.5 e 5.1)

As reacções adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência do seguinte modo.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecidos (não podem ser estimados através dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Perturbações do foro psiquiátrico

muito frequentes: irritabilidade

pouco frequentes: choro

Doenças do sistema nervoso:

muito frequentes: sonolência

Doenças gastrointestinais:

muito frequentes: perda de apetite

pouco frequentes: diarreia, vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

pouco frequentes: dermatite atópica

raros: erupção cutânea

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

muito frequentes: febre (rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$), tumefacção, dor, vermelhidão

frequentes: reacção no local de injeção

pouco frequentes: febre (rectal $>39,5^{\circ}\text{C}$), mal-estar

- Experiência pós-comercialização

Após a administração de Menitorix foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Reacções alérgicas (incluindo urticária e reacções anafilactóides), linfadenopatia, tonturas, convulsões febris, hipotonia, dores de cabeça.

- Outros efeitos adversos possíveis:

Os seguintes não foram notificados em associação com a administração de Menitorix mas ocorreram muito raramente durante a utilização de rotina das vacinas conjugadas meningocócicas do grupo C aprovadas:

Reacções cutâneas graves, colapso ou estado semelhante a choque (episódios de hiporreactividade e hipotonia), desmaios, convulsões em indivíduos com antecedentes de problemas de convulsões, hipoestesia, parestesia, recidiva do síndrome nefrótico, artralgia, petúquia e/ou púrpura.

*Vacinas combinadas da GlaxoSmithKline

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas bacterianas, código ATC: J07AG53

Esquema de vacinação primária

Os ensaios clínicos avaliaram as respostas dos anticorpos um mês após as duas doses e após completar o esquema de vacinação primária de 3 doses de Menitorix (co-administrado com vacinas DTPa-HBV-IPV ou DTPa-IPV) administradas aos meses 2, 3, 4 ou aos meses 2, 4, 6 aproximadamente a 814 lactentes.

As percentagens de indivíduos com títulos de anticorpos $\geq$ ao ensaio de *cut-off* um mês após a vacinação primária com Menitorix co-administrado com vacinas DTPa-IPV* ou DTPa-HBV-IPV* foram as seguintes:

Anticorpo		Planeamento 2-3-4 mês	
		Após duas doses N=93	Após três doses N=330†
anti-PRP	$\geq 0,15$ microgramas/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 microgramas/ml	76,3%	97,3%
	GMC (microgramas/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= número de indivíduos com resultados disponíveis

%= percentagem de indivíduos com títulos iguais ou acima do *cut-off*

PRP= polirribosilribitol fosfato

rSBA-MenC= anticorpos bactericidas séricos contra o polissacárido meningocócico C utilizando o complemento do coelho

GMC ou GMT= média geométrica da concentração ou do título de anticorpos

†= indivíduos ≤ 18 meses de idade na altura da terceira dose de Menitorix

Anticorpo		Planeamento 2-4-6 mês	
		Após duas doses N=111	Após três doses N=111
Anti-PRP	≥0,15 microgramas/ml	96,4%	100,0%
	≥1 microgramas/ml	74,8%	97,3%
	GMC (microgramas/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= número de indivíduos com resultados disponíveis

%= percentagem de indivíduos com títulos iguais ou acima do *cut-off*

PRP= polirribosilribitol fosfato

rSBA-MenC= anticorpos bactericidas séricos contra o polissacárido meningocócico C utilizando o complemento do coelho

GMC ou GMT= média geométrica da concentração ou de títulos de anticorpos

A persistência dos anticorpos para o Hib foi demonstrada em três ensaios clínicos (N=217) com 98,2% dos indivíduos a obterem uma concentração de anti-PRP ≥ 0,15 microgramas/ml aos 11-18 meses de idade, isto é, nos 7-14 meses após concluírem uma série primária de 3 doses com Menitorix.

Em três ensaios clínicos (N=209), 92,3% dos indivíduos obtiveram um título de SBA-MenC ≥ 1/8 aos 11-18 meses de idade, isto é, aos 7-14 meses após concluírem uma série primária de 3 doses com Menitorix. Todos os indivíduos responderam imunologicamente a uma dose de carga de 10 µg de polissacárido meningocócico do grupo C não conjugado com um aumento de trinta e três vezes nos títulos de SBA, demonstrando a memória imunitária induzida pelo esquema de vacinação primária.

Vacinação de reforço

As percentagens de indivíduos com títulos de anticorpos ≥ ao ensaio de *cut-off* um mês após a vacinação de reforço com Menitorix administrado sozinho ou com a vacina DTPa-HBV-IPV* foram as seguintes:

	Histórico da vacinação primária		
	Indivíduos iniciados com 3 doses de Menitorix* N=123	Indivíduos iniciados com 2 doses de NeisVac-C** N=167	Indivíduos iniciados com 3 doses de Meningitec** ou Menjugate** N=96
Anticorpos anti-PRP			
≥0,15 microgramas/ml	100,0%	100,0%	100,0%
≥1 microgramas/ml	100,0%	98,8%	99,0%
GMC (microgramas/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	11710,5	685,0

N= número de indivíduos com resultados disponíveis

PRP= polirribosilribitol fosfato

rSBA-MenC= anticorpos bactericidas séricos contra o polissacárido meningocócico C utilizando o complemento do coelho

GMC ou GMT= média geométrica da concentração ou de título de anticorpos

%= percentagem de indivíduos com títulos iguais ou acima do *cut-off*

*= co-administrado com a DTPa-HBV-IPV

**= co-administrado com as vacinas contendo DTPa-Hib-TT

As percentagens de indivíduos com títulos de anticorpos ≥ ao ensaio de *cut-off* um mês após a vacinação de reforço com Menitorix co-administrado com a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola (MMR)* foram as seguintes:

	Histórico da vacinação primária		
	Indivíduos iniciados com 3 doses de Menitorix* N= 349	Indivíduos iniciados com 3 doses de Meningitec + Pediacel N= 115	Indivíduos iniciados com 3 doses de Meningitec** ou Menjugate** autorizados N= 96
Anticorpos anti-PRP			
≥0,15 microgramas/ml	100%	100%	100%
≥1 microgramas/ml	100%	100%	97,9%
GMC (microgramas/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	477,9	670,2

N= número de indivíduos com resultados disponíveis

PRP= polirribosilribitol fosfato

rSBA-MenC= anticorpos bactericidas séricos contra o polissacárido meningocócico C utilizando o complemento do coelho

GMC ou GMT= média geométrica da concentração ou de título de anticorpos

%= percentagem de indivíduos com títulos iguais ou acima do *cut-off*

*= co-administrado com as vacinas DTPa-IPV

**= co-administrado com as vacinas contendo DTPa-Hib-TT

Os níveis de anticorpos foram medidos após 18 meses da administração de uma dose de reforço de Menitorix em indivíduos com 14 meses de idade os quais tinham sido vacinados primariamente na infância com Menitorix aos 2, 4 e 6 meses de idades ou com NeisVac-C aos 2, 4 meses de idade. Estão disponíveis resultados dos títulos de SBA-MenC para 177 indivíduos e os resultados dos níveis de anticorpos anti-PRP para 178 indivíduos.

No global, 92,7% dos indivíduos obtiveram títulos de SBA-MenC de pelo menos 1:8 e 99,4% dos 178 indivíduos obtiveram concentrações de anticorpos anti-PRP de pelo menos 0,15 µg/ml. No de vacinação primária e de reforço com Menitorix 49/56 (87,5%) dos indivíduos obtiveram títulos de SBA-MenC de pelo menos 1:8 e 56/56 (100%) obtiveram concentrações de anticorpos anti-PRP de pelo menos 0,15 µg/ml. No grupo de vacinação primária com NeisVasc-C. 115/121 (95%) obtiveram títulos de SBA-MenC de pelo menos 1:8 e 121/122 (99,2%) obtiveram concentrações de anticorpos anti-PRP de pelo menos 0,15 µg/ml.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos nas proporções dos títulos de SBA-MenC de pelo menos 1:8 ou concentração de anticorpos anti-PRP de pelo menos 0,15 µg/ml.

As estimativas de eficácia da vacina do programa de imunização de rotina do Reino Unido (utilizando várias quantidades de três vacinas conjugadas meningocócicas do grupo C) cobrindo o período entre a introdução no final de 1999 a Março de 2004 demonstraram a necessidade de uma dose de reforço após a conclusão da série primária (três doses administradas aos 2, 3 e 4 meses). Após um ano da conclusão da série primária, a eficácia da vacina no *cohort* dos lactentes foi estimada em 93% (IC 95%: 67-99%). No entanto, mais de um ano após a conclusão da série primária, houve uma evidência clara da diminuição da protecção. As estimativas da eficácia baseadas num pequeno número de casos até ao momento indicam que também poderá haver uma diminuição da protecção em crianças que receberam uma dose única como nas crianças. Em todos os outros grupos (até aos 18 anos) vacinados primariamente com uma dose única, a eficácia permaneceu em cerca de 90% ou mais durante e depois do primeiro ano após a vacinação.

*Vacinas combinadas da GlaxoSmithKline

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas em vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó:

Trometamol

Sacarose

Solvente:

Cloreto de sódio

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição, a vacina deverá ser administrada imediatamente ou guardada no frigorífico (2°C-8°C). Se não for utilizada durante 24 horas, deve ser inutilizada.

Dados experimentais demonstram que a vacina reconstituída pode também ser mantida 24 horas à temperatura ambiente (25°C). Se não for utilizada, nas 24 horas seguintes, deve ser inutilizada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (borracha butílica),

0,5 ml de solvente numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um travão de êmbolo (borracha butílica) com ou sem agulhas separadas nas seguintes apresentações:

- embalagem de 1 frasco para injectáveis com 1 seringa pré-cheia com solvente com ou sem 2 agulhas separadas
- embalagem de 10 frascos para injectáveis com 10 seringas pré-cheias com solvente com ou sem 2 agulhas separadas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina reconstituída deve ser inspeccionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou com variação de aspecto físico, antes da administração. Inutilizar a vacina, caso se observe qualquer uma das alterações.

A vacina deve ser reconstituída por adição da totalidade do conteúdo do solvente da seringa pré-cheia ao frasco para injectáveis contendo o pó. Após a adição do solvente, a mistura deve ser bem agitada até dissolução completa do pó no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida e incolor. Injectar todo o conteúdo do frasco para injectáveis.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Menitorix e nomes associados (Ver Anexo I) pó e solvente para solução injectável
Vacina conjugada contra *Haemophilus* tipo b e Meningococos do grupo C
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido de <i>Haemophilus</i> tipo b	
(polirribosilribitol fosfato)	5 microgramas
conjugado com toxóide do tétano como proteína transportadora	12,5 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo C (estirpe C11)	5 microgramas
conjugado com o toxóide do tétano como proteína transportadora	5 microgramas

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

Trometamol
Sacarose

Solvente:

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injectável
1 frasco para injectáveis: Pó
1 seringa pré-cheia: Solvente
1 dose (0,5 ml)

1 frasco para injectáveis: Pó
1 seringa pré-cheia: Solvente
2 agulhas
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injectáveis: Pó
10 seringas pré-cheias: Solvente
10 x 1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injectáveis: Pó
10 seringas pré-cheias: Solvente
20 agulhas
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não administrar por via intravenosa.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as regulamentações locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Menitorix e nomes associados (Ver Anexo I) solvente para solução injectável
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Menitorix e nomes associados (Ver Anexo I) pó para solução injectável
Vacina conjugada contra Haemophilus tipo b e Meningococos do grupo C
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Menitorix e nomes associados (Ver Anexo I) pó e solvente para solução injectável

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Vacina conjugada contra *Haemophilus* tipo b e *Meningococos* do grupo C

Leia atentamente este folheto antes de esta vacina ser administrada à criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para a criança. Não deve dá-la a outras.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Menitorix e para que é utilizado
2. Antes de Menitorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Menitorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Menitorix
6. Outras informações

1. O QUE É MENITORIX E PARA QUE É UTILIZADO

O Menitorix é uma vacina que pode ser administrada a crianças desde os 2 meses de idade até aos 2 anos de idade para prevenir as doenças infecciosas causadas pelas bactérias *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC). A vacina actua obrigando o organismo a produzir as suas próprias defesas (anticorpos) contra estas bactérias. A vacina não pode causar Hib e MenC.

- ***Haemophilus influenzae* tipo b (Hib):** A bactéria Hib causa mais frequentemente a meningite (inflamação das membranas do cérebro e da espinal medula). Mesmo após a recuperação da meningite por Hib pode existir complicações como atraso mental, paralisia espasmódica, surdez ou epilepsia. A infecção por Hib também pode originar uma inflamação ameaçadora da vida da garganta com um inchaço grave que pode causar asfixia. Menos frequente, a bactéria pode infectar outras partes do corpo, particularmente os pulmões (causando pneumonia), os ossos e as articulações.
- ***Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC):** Tal como a bactéria Hib, a bactéria MenC causa mais frequentemente a meningite. Também podem causar infecções graves do sangue e propagação pelo o organismo.

A vacinação é a melhor forma de protecção contra as doenças causadas por estas bactérias. Lembre-se, contudo, que nenhuma vacina pode proporcionar protecção total ao longo da vida em todas as pessoas vacinadas. E ainda, o Menitorix apenas pode proteger contra a meningite e outras infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC). Não pode proteger contra a meningite causada por outras bactérias ou vírus, incluindo outros tipos com grupos de bactérias *Haemophilus* ou *Neisseria*.

2. ANTES DE MENITORIX SER ADMINISTRADO À CRIANÇA

Não utilize Menitorix:

- se a criança teve anteriormente alguma reacção alérgica ao Menitorix, a qualquer vacina Hib ou MenC, ao toxóide do tétano ou a qualquer outro componente presente na vacina (ver secção 6). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupção cutânea pruriginosa, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- se a criança tiver uma temperatura elevada (38°C ou superior) ou uma infecção grave. É normal esperar até a criança melhorar antes de administrar a vacina. Uma infecção ligeira como uma constipação não deve ser um problema mas fale primeiro com o seu médico ou enfermeira.

Lembre-se que a primeira dose de Menitorix não deve ser administrada antes da criança ter 2 meses de idade.

Tome especial cuidado com Menitorix:

- se a criança tem problemas hemorrágicos ou faz nódulos negros com facilidade.
- se a criança estiver a tomar medicamentos ou estiver a receber qualquer tratamento que possa afectar o sistema imunitário. Igualmente, se a criança tiver uma infecção pelo VIH ou qualquer outra doença que possa reduzir a sua imunidade às infecções. Se o seu médico ou enfermeira o aconselharem pode-se continuar a administrar Menitorix à criança, no entanto a criança poderá não desenvolver uma boa protecção contra as infecções pelo Hib e MenC como as outras crianças.
- se a criança nasceu prematuramente (antes das 37 semanas). Menitorix pode ser administrado a partir dos 2 meses de idade após o nascimento mas não se sabe se a protecção contra o Hib e MenC será tão boa como nas crianças nascidas no termo.

Nas primeiras 1-2 semanas após uma dose de Menitorix, é possível que o teste de urina para detectar a infecção pelo Hib possa dar resultados errados (falso positivo).

Utilizar Menitorix com outros medicamentos ou vacinas

Informe o seu médico se a criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se recentemente administrou outra vacina.

Menitorix pode ser administrado ao mesmo tempo que vacinas que conferem protecção contra um ou mais de difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite, hepatite B, vacina pneumocócica conjugada e vacinas combinadas contra a papeira, sarampo e rubéola (MMR). Quaisquer vacinas administradas na mesma altura que Menitorix serão injectadas separadamente em diferentes partes do corpo.

Embora Menitorix contenha o toxóide do tétano (toxina bacteriana inactivada), o qual é utilizado para imunizar as pessoas contra o tétano, continua a ser necessário que a criança administre as vacinas recomendadas na infância contra o tétano.

3. COMO É ADMINISTRADO MENITORIX

Cada dose de Menitorix é uma única injeção de meio mililitro (0,5 ml). A enfermeira ou o médico irão administrar Menitorix como uma injeção no músculo (normalmente no músculo da coxa, mas nas crianças que estão a começar a aprender a andar pode ser administrado no músculo do braço) e irão certificar-se de que a vacina não é administrada num vaso sanguíneo ou na camada superior da pele.

Se Menitorix for utilizado nos lactentes como vacinação primária contra o Hib e MenC:

A criança irá receber três doses de Menitorix. A primeira dose não deverá ser administrada antes dos 2 meses de idade e deve haver um intervalo de pelo menos quatro semanas entre as injeções.

Se Menitorix for utilizado como dose de reforço da protecção contra o Hib e MenC:

Após o primeiro esquema de vacinação contra Hib e MenC estar completo deve ser administrada uma dose de reforço contra Hib e MenC, normalmente durante o segundo ano de vida.

Menitorix pode ser administrado como dose de reforço da protecção em crianças que receberam anteriormente Menitorix ou em crianças que anteriormente receberam outras vacinas contra estas doenças (incluindo as crianças que receberam no início de vida duas doses de vacina contra MenC).

Se a criança receber mais Menitorix do que deveria

É muito improvável que a criança receba vacina a mais ou a menos porque cada dose é fornecida em frascos para injectáveis separados e a vacina é administrada por um médico ou enfermeira. Se tiver dúvidas acerca da dose ou doses que foram administradas, fale com o seu médico ou enfermeira.

Caso se tenha esquecido de levar a criança para vacinação com Menitorix

O médico ou enfermeira irão informar quando a criança deverá apresentar-se para estas injeções. Se se esqueceu de uma consulta, é muito importante que contacte o posto médico e marque nova consulta para a criança administrar a dose ou doses esquecidas o mais cedo possível.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como todos os medicamentos, Menitorix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Com qualquer outra vacina podem ocorrer reacções alérgicas graves, embora sejam muito raras e normalmente são observadas em menos de 1 em 10.000 indivíduos vacinados. Após a vacinação pode ser pedido que a criança permaneça no posto médico por um curto período de tempo para verificar que ele ou ela não têm uma reacção alérgica imediata. Informe imediatamente o médico ou enfermeira se a criança desenvolver uma erupção cutânea (a qual pode ser rugosa ou com lesão), aperto na garganta, inchaço da cara ou pescoço ou falta de ar. Outros sintomas possíveis de uma reacção alérgica grave incluem uma diminuição da pressão sanguínea e inconsciência. É muito importante que a criança tenha tratamento médico imediato para qualquer reacção alérgica grave. Se os sintomas começaram após ter saído do posto médico, deve procurar ajuda médica assim que possível (por exemplo, ir à urgência do hospital mais próximo).

Em ensaios clínicos que envolveram a administração de Menitorix para as primeiras vacinações contra Hib e MenC ou para reforço da protecção contra estas doenças, os efeitos secundários que ocorreram após a vacinação foram:

♦ **Muito frequentes (em mais do que 1 por 10 doses de vacina)**

- Dor, vermelhidão ou tumefacções no local da injeção
- Febre (temperatura de 38°C ou superior)
- Irritabilidade
- Perda de apetite
- Sonolência

♦ **Frequentes (menos do que 1 por 100 mas mais do que 1 por 1.000 doses de vacina)**

- Choro
- Diarreia
- Sentir-se doente

- Mal-estar geral
- Febre de 39,5°C ou superior

♦ **Raros (menos do que 1 por 1.000 mas mais do que 1 por 10.000 doses de vacina)**

- Erupção cutânea

Outros efeitos secundários que ocorreram muito raramente (menos de que 1 por 10.000 doses de vacina) nos dias ou semanas após a vacinação com Menitorix incluem:

Reacções alérgicas (que podem ser reconhecidas por erupção cutânea pruriginosa das mãos e dos pés, inchaço dos olhos e da face, dificuldade em respirar ou em engolir), inchaço das glândulas, tonturas, convulsões acompanhadas de temperaturas elevadas, perda de força muscular invulgar, dores de cabeça.

Outros efeitos secundários têm sido notificados muito raramente (menos de que 1 por 10.000 doses de vacina) em crianças que receberam outras vacinas contendo MenC. Estes incluem: colapso ou estado de choque, a criança não responde ao seus pais por um período de tempo após a vacinação, desmaio, convulsões em crianças que as tiveram antes, perda de sensibilidade ou um aumento da sensibilidade (por exemplo dor, picadas ou prurido no local da injeção), dores articulares, ou manchas púrpuras ou pápula por baixo da pele.

Esta vacina não pode originar infecções MenC ou Hib. Se a criança apresentar dor no pescoço, rigidez do pescoço ou não gostar de luz (fotofobia), sonolência ou confusão, manchas vermelhas ou púrpuras que não perdem a cor sobre pressão, deve imediatamente contactar com o seu médico ou ir à urgência do hospital para excluir outras causas.

Se foi previamente avisado pelo médico que a criança sofre de síndrome nefrótica (uma doença renal que pode resultar num inchaço, particularmente à volta da cara ou dos olhos, em presença das proteínas na urina fazendo parecer espumosa e/ou em ganho de peso) pode haver uma maior probabilidade desta situação voltar a ocorrer dentro de poucos meses após a vacinação. Deverá informar o médico se notou na criança sintomas semelhantes após a vacinação.

Se alguns dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR MENITORIX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Menitorix após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Menitorix

- A substância activa é:

Polissacárido de <i>Haemophilus</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato)	5 microgramas
conjugado com toxóide do tétano como proteína transportadora	12,5 microgramas
Polissacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo C (estirpe C11)	5 microgramas
conjugado com o toxóide do tétano como proteína transportadora	5 microgramas

- Os outros componentes são:

Pó: trometamol, sacarose

Solvente: cloreto de sódio, água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Menitorix e conteúdo da embalagem

Menitorix é fornecido como uma vacina de pó branco de Hib-MenC num frasco para injectáveis de vidro, juntamente com meio mililitro (0,5 ml) do solvente incolor cloreto de sódio incolor numa seringa pré-cheia para uma dose de vacina. Este pó é dissolvido no solvente fornecido, imediatamente antes da injeção.

Menitorix está disponível em embalagens de 1 ou 10 com 2 agulhas separadas ou sem agulhas.

Nem todas as apresentações poderão estar comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Fabricante

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Bélgica

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Reino Unido

Menitorix

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do:

[A ser completado nacionalmente]

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

A vacina reconstituída deve ser inspeccionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou com variação de aspecto físico, antes da administração. Inutilizar a vacina, caso se observe qualquer uma das alterações.

A vacina deve ser reconstituída por adição da totalidade do conteúdo do solvente da seringa pré-cheia ao frasco para injectáveis contendo o pó. Após a adição do solvente, a mistura deve ser bem agitada até dissolução completa do pó no solvente.

Injectar todo o conteúdo do frasco para injectáveis.

Após reconstituição, a vacina deverá ser administrada imediatamente ou guardada no frigorífico (2°C-8°C). Se não for utilizada durante 24 horas, deve ser inutilizada.

Dados experimentais demonstram que a vacina reconstituída pode também ser mantida 24 horas à temperatura ambiente (25°C). Se não for utilizada nas 24 horas seguintes deve ser inutilizada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Solicita-se ao Requerente/Titular da AIM que se comprometa a submeter para avaliação, às autoridades nacionais competentes relevantes, os resultados dos dados de persistência dos anticorpos a

longo prazo a partir dos estudos em curso com o *Menitorix*, ou seja, os indivíduos dos estudos de reforço 013 e 022 a ser seguidos relativamente à persistência de anticorpos do modo indicado:

- Mais de 4 anos de seguimento dos participantes no estudo 013 nos estudos 027, 028 e 029.
- Seguimento de cinco anos do 010/022 nos estudos subsequentes 023, 024, 025 e 026.