

ANEXA I

**LISTA NUMELOR, FORMELOR FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILOR
MEDICAMENTULUI, CALEA DE ADMINISTRARE, SOLICITANȚII ȘI DEȚINĂTORII
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru	Deținătorul Autorizației de punere pe Piață	Aplicant	Numele (Inventat)	Concentrația *	Forma Farmaceutică	Calea de administrare	Conținut (concentrație)
Marea Britanie	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5ml
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	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5 ml
Grecia		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grecia	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5 ml
Irlanda		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlanda	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5 ml
Polonia		SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5 ml
Spania		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Spania	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	Administrare intramusculară	0,5 ml

* Hib PRP – polizaharid al Haemophilus influenzae tip B poliribozilribitol fosfat

TT – anatoxină tetanică

MenC PSC – polizaharid al Neisseria meningitidis serogrup C

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATULUI PRIVIND
CARACTERISTICILE, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL PRODUSULUI, PREZENTATE
DE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSULUI MEDICAMENTOS MENITORIX

Menitorix este un vaccin uscat prin înghețare care conține 5 µg de polizaharid capsular purificat de *H. influenzae* tip b, fosfat de poliribozilribitol (PRB) și 5 µg de polizaharid capsular de meningococ de grupa C (PSC), ambele fiind conjugate direct cu toxoidul tetanic (TT) drept proteină transportoare. Produsul este folosit pentru imunizarea activă a sugarilor de la vârsta de 2 luni și a copiilor până la vârsta de 2 ani pentru profilaxia afecțiunilor invazive cauzate de *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) și *Neisseria meningitidis* de grupa C (MenC), fiind administrat injectabil intramuscular.

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a înaintat o cerere în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață pentru Menitorix prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă, în baza autorizației de introducere pe piață acordate de către Regatul Unit (UK). Procedura de sesizare a fost începută având Regatul Unit drept stat membru de referință (SMR), iar datorită problemelor ridicate de statele membre interesate, Grecia, Polonia și Spania, cu privire la problemele majore de siguranță și eficacitate și la protecția imunologică corelată, documentația clinică înaintată a fost considerată insuficientă pentru stabilirea siguranței și eficacității clinice a Menitorix, acest produs fiind considerat un vaccin conjugat bivalent complet nou. La data de 26 aprilie 2007, aceste probleme au fost înaintate către CHMP (Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman) în timpul procedurii de sesizare în temeiul articolului 29 din directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată.

În urma evaluării inițiale, CHMP a considerat că, în condițiile studiului, datele de siguranță și imunogenicitate oferite sunt adecvate pentru a evalua raportul risc-beneficiu în ceea ce privește utilizarea Menitorix pentru vaccinarea primară și/sau pentru rapel și ar putea să fie folosite pentru evaluarea protecției posibile obținute în urma vaccinării. Atât dimensiunea bazei de date de siguranță provenită din studiile clinice, precum și asemănarea acestui vaccin nou cu produsele deja autorizate sunt motive pentru care baza de date oferită trebuie acceptată, acest lucru fiind susținut de faptul că datele de siguranță disponibile nu au indicat vreo problemă neobișnuită. Totuși, CHMP a considerat că există motive de îngrijorare cu privire la persistența pe termen lung a anticorpilor, valabilitatea datelor de siguranță prezentate luând în considerare Orientările CHMP privind evaluarea clinică a vaccinurilor noi și indicația de utilizare a Menitorix atât pentru vaccinarea primară, cât și pentru rapel. CHMP a întocmit o listă cu probleme majore care trebuie rezolvate de solicitant/titularul autorizației de introducere pe piață și a solicitat Grupului de lucru pentru vaccinuri (VWP, *Vaccine Working Party*) să aibă în vedere aceleași probleme majore. VWP a luat în considerare datele noi înaintate împreună cu datele deja prezentate și a stabilit că datele de siguranță și imunogenicitate sunt adecvate și corespunzătoare pentru a susține aprobarea vaccinului Menitorix. Datele susțin utilizarea Menitorix pentru vaccinarea primară în perioada de sugar și pentru rapelul în al doilea an de viață și pentru rapelul sugarilor care au fost vaccinați primar cu Menitorix sau cu alte vaccinuri conjugate care conțin Hib sau MenC.

Pentru a discuta implicațiile protecției pe termen lung împotriva MenC la 18 luni după data rapelului din studiul 022, în special pentru cei care au fost vaccinați primar cu Menitorix, solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a revizuit datele disponibile referitoare la titlurile de anticorpi și la eficacitatea vaccinului după administrarea în al doilea an de viață a unei singure doze de vaccin monovalent. Datele din rezumatele caracteristicilor produsului (RCP), din literatură și cele obținute în timpul cercetării clinice, împreună cu datele recente de supraveghere din Regatul Unit și Canada sugerează că eficacitatea vaccinului a rămas ridicată la subiecții care nu au fost vaccinați primar, fiind vaccinați în al doilea an de viață cu o singură doză. Pe baza titlurilor SBA-MenC (*serum bactericidal antibodies of MenC*, nivelul seric bactericid al anticorpilor împotriva MenC) și SBA GMT (*geometric mean titres of serum bactericidal antibodies*, media geometrică a nivelurilor serice bactericide a anticorpilor) obținute în studii și datorită eficacității unei singure doze de vaccin conjugat monovalent împotriva MenC la sugarii nevaccinați primar, solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a concluzionat că eficacitatea pe termen lung a Menitorix va fi la fel de mare, sau chiar mai mare, comparativ cu cea observată în Regatul Unit și Canada pentru acest grup de vârstă. Un studiu în derulare va prezenta date despre nivelul seric bactericid de anticorpi pe termen lung, în timp ce

solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață va monitoriza, de asemenea, persistența anticorpilor timp de cinci ani în studiile ulterioare 023, 024, 025 și 026, în conformitate cu „Nota pentru Îndrumarul privind investigațiile clinice privind produsele medicamentoase la populația pediatrică” (CHMP/ICH/2711/99).

CHMP a considerat că datele sugerează că protecția posibilă pe termen lung oferită de *Menitorix* nu ar trebui să constituie un motiv de îngrijorare atunci când produsul este utilizat pentru vaccinarea primară și pentru rapel sau pentru rapel la copiii vaccinați primar cu alte vaccinuri conjugate împotriva MenC. Mai mult, CHMP consideră că datele despre persistența nivelurilor serice bactericide ale anticorpilor timp de până la cinci ani după rapelul doar cu *Menitorix* nu pot prezice efectul protector al vaccinării pe termen mai lung, acesta putând fi estimat doar în urma unei supravegheri detaliate a bolii și de aceea CHMP este de acord cu RCP-ul revizuit propus care reflectă cu acuratețe și în totalitate nivelul extins de date care au fost deja acumulate referitoare la imunitatea oferită de acest vaccin.

Pentru justificarea ulterioară a validității bazei de date de siguranță la copiii vaccinați primar și/sau la cei la care s-a efectuat rapelul cu *Menitorix*, solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a oferit date suplimentare din două studii recent raportate, măbind baza de date cu un plus de 1 131 de subiecți care au primit în total 2 992 de doze de *Menitorix*. Prin urmare, numărul nou total este de 3 293 de sugari vaccinați cu *Menitorix* fie ca vaccinare primară, fie ca rapel și 578 de sugari vaccinați cu 1 713 de doze cu formule foarte asemănătoare de Hib-MenC. În datele prezentate anterior, incidența simptomelor neașteptate de grad 3 legate de vaccinare sau rapel a fost foarte mică și pentru grupurile studiate a fost asemănătoare. Cele două studii noi au oferit date similare. *Menitorix* a fost folosit în Regatul Unit din septembrie 2006 și, până în prezent, au fost emise la fiecare 6 luni trei Rapoarte periodice actualizate privind siguranța care au raportat rate încurajator de mici, fără probleme noi privind siguranța, ceea ce a permis solicitatului/titularului autorizației de introducere pe piață să concluzioneze că profilul de siguranță este reflectat în mod adecvat în Informațiile esențiale privind siguranța. Cu toate acestea, în urma mai multor rapoarte privind reacțiile adverse (RA) suspectate, a fost actualizată secțiunea 4.8 din RCP pentru *Menitorix*. Titularul autorizației de introducere pe piață consideră că dimensiunea totală a bazei de date despre siguranță este în întregime în conformitate cu recomandările orientărilor CHMP privind evaluarea clinică a noilor vaccinuri și este suficient de mare pentru a identifica evenimentele neașteptate.

CHMP consideră că datele de siguranță prezentate indică faptul că reacțiile adverse locale și sistemice observate în timpul studiilor clinice au fost la fel de așteptate în ceea ce privește tipul și frecvența lor pentru un vaccin proteic polizaharidic conjugat și au arătat o reactogenicitate asemănătoare la alte vaccinuri monovalente împotriva MenC și Hib în studii clinice diferite. Datele ulterioare introducerii pe piață nu au indicat motive noi de îngrijorare, iar profilul de siguranță satisfăcător al vaccinului a fost susținut de datele de siguranță raportate de PSUR 3 și care au fost obținute din utilizarea *Menitorix* în Regatul Unit la aproximativ 0,6 milioane de sugari ca doză de rapel pentru MenC și Hib. Prin urmare, CHMP a considerat că dimensiunea bazei de date despre siguranță era deja satisfăcătoare înainte de prezentarea datelor din studiul suplimentar și că informațiile noi prezentate reprezintă mult peste minimul sugerat în orientările CHMP. În general, CHMP consideră că baza de date despre siguranță are o dimensiune adecvată și satisfăcătoare, susținând utilizarea *Menitorix* pentru vaccinarea primară în perioada de sugar și pentru rapel la copiii în al doilea an de viață care au fost vaccinați primar cu *Menitorix* sau cu alte vaccinuri conjugate care conțin Hib sau MenC.

Concluzii privind eficacitatea și siguranța

CHMP consideră că datele despre imunogenicitate indică faptul că *Menitorix* va fi cel puțin la fel de eficient ca și vaccinurile conjugate cu toxoid tetanic (PRP-T) și vaccinurile conjugate împotriva MenC care sunt autorizate atunci când produsul este utilizat pentru vaccinarea primară și/sau pentru rapel în conformitate cu RCP. *Menitorix* poate fi utilizat ca rapel pentru sugarii care au fost vaccinați primar cu acest vaccin sau cu alte vaccinuri conjugate împotriva MenC și Hib care sunt autorizate. CHMP consideră că, în condițiile studiului, *Menitorix* obține un răspuns imun suficient pentru ambele componente conjugate astfel încât să ofere o protecție care se așteaptă să fie cel puțin la fel de bună ca pentru alte produse autorizate cu care este comparat. Compania a planificat deja evaluarea persistenței pe termen lung a anticorpilor și, pentru completarea acestei proceduri, trebuie să se angajeze în mod oficial să prezinte autorităților naționale competente înspre evaluare datele din investigațiile pe termen lung din studiile 010/020 și 013 cu termene limită anticipate.

Baza completă de date despre siguranță obținută din studiile clinice conține în prezent 3 293 de sugari vaccinați cu *Menitorix* fie ca vaccinare primară, fie ca rapel și 578 de sugari vaccinați cu 1 713 doze de formule foarte asemănătoare de Hib-MenC depășind prin urmare ceea ce este sugerat de Ghidul CHMP pentru vaccinurile foarte noi. Atât asemănarea *Menitorix* cu produsele deja autorizate, cât și faptul că datele de siguranță disponibile nu au indicat vreo problemă neobișnuită reprezintă motive pentru care baza de date prezentată să fie acceptată. Produsele care conțin *Menitorix* nu au prezentat o reactogenicitate mai mare decât produsele cu care au fost comparate și prin care s-a administrat același număr total de antigeni. În final, datele privind supravegherea ulterioară introducerii pe piață din Regatul Unit sunt încurajatoare. Datele de siguranță și imunogenicitate oferite sunt adecvate pentru a stabili că raportul risc-beneficiu este favorabil în ceea ce privește utilizarea *Menitorix* pentru vaccinarea primară la sugari sau pentru rapel în al doilea an de viață. Actualizările cele mai recente ale RCP reflectă datele complete disponibile până acum.

Conform acestor concluzii, CHMP a considerat că *Menitorix* (GSK Bio) este acceptabil pentru a fi înregistrat.

Pe baza

- raporturilor de evaluare ale raporturilor și coraporturilor,
- răspunsului solicitantului/titularului autorizației de introducere pe piață la întrebările CHMP,
- discuțiilor științifice ale Comitetului,

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru *Menitorix*, cu modificări privind secțiunile relevante ale informațiilor despre produs și cu angajamentul ca acestea să fie realizate. Informațiile revizuite despre produs (Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect) sunt prezentate în anexa II a avizului. Condițiile emiterii autorizației de introducere pe piață sunt prezentate în anexa IV.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETARE ȘI PROSPECTUL PENTRU PACIENT

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Menitorix și numele asociate (vezi anexa I) – Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Vaccin conjugat *Haemophilus* tip b și *Meningococ* de grup C
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, fiecare doză a 0,5 ml conține:

Polizaharid al <i>Haemophilus</i> tip b (poliribozilribitol fosfat)	5 micrograme
Conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare	12,5 micrograme
Polizaharid al <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C (tulpina C11)	5 micrograme
conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare	5 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Pulbere de culoare albă și solvent limpede incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă a sugarilor începând cu vârsta de 2 luni și a copiilor mici cu vârsta până la 2 ani pentru prevenirea bolilor invazive provocate de *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) și *Neisseria meningitidis* serogrup C (MenC).

Vezi și pct. 4.4.

4.2 Doze și mod de administrare

Vaccinare primară la sugari cu vârsta între 2 și 12 luni:

Trebuie administrate trei doze, fiecare de 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze.

Nu există date referitoare la utilizarea de Menitorix la una sau la două doze în cursul vaccinării primare, și de alt vaccin conjugat Hib și/sau MenC pentru cealaltă doză/celelalte doze. Se recomandă ca sugarilor cărora li se administrează Menitorix pentru prima doză să li se administreze tot acest vaccin și pentru dozele doi și trei din cadrul schemei de vaccinare primară.

Vaccinare rapel:

La sugari, după vaccinarea primară, trebuie administrate doze de rapel de Hib și MenC. La copiii cărora li s-a administrat un vaccin combinat pertussis acellular conținând și Hib în cadrul schemei primare de imunizare la sugar, doza de rapel de Hib trebuie administrată înainte de vârsta de 2 ani.

Copiilor cărora li s-a administrat schema completă de imunizare primară cu Menitorix sau cu alte vaccinuri conjugate Hib sau MenC, poate fi utilizată o singură doză (0,5 ml) de Menitorix pentru reimunizare la Hib și MenC. Momentul administrării dozei de rapel trebuie să fie în conformitate cu

recomandările oficiale existente și trebuie de obicei să se încadreze între vârsta de 12 luni și cea de 2 ani.

Menitorix nu este recomandat pentru utilizare la copiii peste vârsta de 2 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Nu sunt încă disponibile date referitoare la imunogenitatea pe termen lung în urma administrării Menitorix în cursul schemei de vaccinare primară sau rapel (vezi pct. 5.1).

Menitorix trebuie administrat numai injectabil intramuscular, de preferat în zona anterolaterală a coapsei. La copii cu vârsta între 12 și 24 de luni, vaccinul se poate administra în regiunea deltoidiană (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Menitorix nu trebuie administrat în niciun caz intravascular, intradermic sau subcutanat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, inclusiv la anatoxina tetanică, sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 2 și 6.1).

Reacție de hipersensibilitate după administrarea anterioară de Menitorix.

Boală febrilă acută severă. Prezența unei infecții minore nu reprezintă contraindicație pentru vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, întotdeauna trebuie să fie rapid disponibile tratament și monitorizare medicală adecvată pentru cazul apariției unui eveniment anafilactic rar după administrarea vaccinului.

Vaccinarea trebuie să fie precedată de o analiză a istoricului medical (mai ales în ceea ce privește vaccinarea anterioară și posibila apariție a evenimentelor adverse) și de un examen clinic.

Vaccinul trebuie administrat cu precauție la persoanele cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare. Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea subcutanată de Menitorix, de aceea, nu se cunoaște riscul de toxicitate sau de reducere a eficacității care ar putea apare în cazul acestei căi de administrare.

Menitorix va asigura protecție doar împotriva *Haemophilus influenzae* tip b și *Neisseria meningitidis* serogrup C. Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca Menitorix să nu protejeze complet toate persoanele vaccinate împotriva infecțiilor a căror prevenire este dorită prin administrarea vaccinului. Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea de Menitorix la copii mici la care nu s-a făcut vaccinarea primară cu vaccinuri conjugate Hib și MenC.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea de Menitorix la subiecții cu imunodeficiență. La persoanele cu afectare a răspunsului imunitar (fie din cauza utilizării terapiei imunosupresive, fie ca urmare a unui defect genetic, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), fie din alte cauze) este posibil să nu se obțină un răspuns imunitar protector la vaccinurile conjugate Hib și MenC. Persoanele cu deficit de complement și cele cu asplenie anatomică sau funcțională, pot prezenta un răspuns imunitar la vaccinurile conjugate Hib și MenC; cu toate acestea, nu se cunoaște gradul de protecție obținut.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea de Menitorix la sugarii care s-au născut prematur. De aceea, nu se cunoaște gradul de protecție oferit.

Deși s-au raportat simptome de meningism, cum ar fi durere/redoare de ceafă sau fotofobie după administrarea altor vaccinuri conjugate MenC, nu există dovezi că vaccinurile conjugate MenC ar provoca meningită. Trebuie păstrată vigilența clinică privind posibilitatea meningitei coincidente.

Imunizarea cu acest vaccin nu înlocuiește imunizarea antitetanică de rutină.

Deoarece antigenul polizaharidic capsular Hib se excretă în urină, se poate înregistra un test antigenic urinar pozitiv timp de 1-2 săptămâni după vaccinare. În această perioadă, pentru confirmarea bolii Hib trebuie utilizate alte teste diagnostice, care nu se bazează pe identificarea antigenului capsular în urină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Menitorix nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri.

Dacă se administrează mai mult de un vaccin trebuie utilizate locuri separate de injectare.

În diverse studii cu vaccinuri autorizate conjugate conținând meningococ serogrup C monovalent, s-a demonstrat că administrarea concomitentă de combinații conținând componentă difterică, tetanică și pertussis acelulară (cu sau fără virus polio inactivat, antigen de suprafață al virusului hepatitic B sau conjugat Hib [de exemplu DTPa-VHB-VPI-Hib*]) a dus la medii geometrice (MGT) ale titrului de anticorpi serici bactericizi (ASB) mai scăzute comparativ cu administrările separate sau cu administrarea concomitentă împreună cu vaccinurile pertussis celulare. Procentul de titruri ASB de cel puțin 1:8 nu a fost influențat. În prezent, implicațiile potențiale ale acestor observații în privința duratei protecției nu sunt cunoscute.

În studiile clinice cu scheme de vaccinare primară, Menitorix s-a administrat concomitent (în coapse diferite) cu un vaccin DTPa-VHB-VPI. Răspunsurile la toate antigenele administrate concomitent au fost satisfăcătoare și au fost similare cu cele obținute în loturile de control care au primit DTPa-VHB-VPI-Hib* concomitent cu un vaccin conjugat MenC (MenCC) sau DTPa-VHB-VPI* concomitent cu un vaccin conjugat Hib și fără MenCC. Răspunsul imun la componentele Hib și MenC din Menitorix a fost evaluat doar în cadrul studiilor clinice cu vaccinare primară care au utilizat administrare concomitentă cu vaccinuri DTPa-IPV* sau DTPa-VHB-VPI*.

Într-un studiu cu vaccinare primară, administrarea concomitentă a unui vaccin experimental care conține aceeași cantitate de zaharide Hib și MenC conjugate ca în Menitorix cu DTPa-VHB-VPI* și un vaccin conjugat pneumococic zaharidic autorizat (cele trei injecții au fost făcute în locuri anatomice aflate la distanță unele de altele) au furnizat răspunsuri imune similare la cele șapte serotipuri pneumococice cu cele obținute în lotul care a primit DTPa-VHB-VPI* concomitent cu Hib (conjugat cu anatoxină tetanică) și un vaccin conjugat pneumococic zaharidic autorizat.

Nu există date privind utilizarea concomitentă de Menitorix cu vaccinurile pertussis celular și antipoliomielitic oral, însă, nu sunt de așteptat interferențe.

Într-un studiu cu vaccinare de rapel împotriva Hib și MenC, Menitorix s-a administrat concomitent (în coapse diferite) cu o primă doză de vaccin combinat anti rujeolă, oreion și rubeolă (ROR). Comparativ cu cele două loturi de control care au primit fie Menitorix, fie ROR singure, răspunsurile imune la antigenele din ambele vaccinuri nu au fost influențate de administrarea concomitentă. Vezi pct. 4.8 și 5.1.

*vaccin combinat GlaxoSmithKline

4.6 Sarcina și alăptarea

Menitorix nu este destinat utilizării la adulți. Nu sunt disponibile informații referitoare la siguranța vaccinului în timpul sarcinii sau alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

- Studii clinice

În studii clinice, Menitorix s-a administrat ca o schemă primară cu 3 doze (Nr=1.171) sau ca doză de rapel (Nr=991). Când s-a administrat Menitorix ca schemă de vaccinare primară cu 3 doze, s-a administrat concomitent și un vaccin DTPa-VHBVPI* (Nr=796) sau un vaccin DTPa-VPI* (Nr=375). Majoritatea reacțiilor adverse apărute în timpul acestor studii au fost raportate în primele 48 de ore după vaccinare.

În 2 studii clinice (Nr=578), Menitorix a fost administrat concomitent cu vaccin anti rujeolă, oreion și rubeolă (ROR). În unul dintre aceste studii, incidența reacțiilor adverse observate la subiecții (Nr=102) care au primit Menitorix concomitent cu ROR* au fost similare cu cele observate în lotul care a primit ROR singur (Nr=91) sau Menitorix singur (Nr=104). (Vezi pct. 4.5 și 5.1)

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență după cum urmează.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

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

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Foarte rare ($< 1/10.000$),

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări psihice:

foarte frecvente: iritabilitate

mai puțin frecvente: plâns

Tulburări ale sistemului nervos:

foarte frecvente: somnolență

Tulburări gastro-intestinale:

foarte frecvente: scăderea apetitului

mai puțin frecvente: diaree, vărsături

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

mai puțin frecvente: dermatită atopică

rare: erupție cutanată tranzitorie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

foarte frecvente: febră (temperatură rectală $\geq 38^{\circ}\text{C}$), edem, durere, roșeață

frecvente: reacție la locul injectării

mai puțin frecvente: febră (temperatură rectală $> 39,5^{\circ}\text{C}$), stare de rău

- Date obținute după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse au fost raportate după administrarea Menitorix:

Reacții alergice (incluzând urticarie și reacții anafilactoide), limfadenopatie, amețeli, convulsii febrile, hipotonie, cefalee.

- Alte reacții adverse posibile:

Următoarele reacții nu au fost raportate în asociere cu administrarea de Menitorix, dar au apărut foarte rar în timpul utilizării de rutină a vaccinurilor conjugate anti meningococ de serogrup C autorizate: Reacții cutanate severe, colaps sau stări asemănătoare șocului (episoade de hipotonie-hiporeactivitate), leșinuri, convulsii la pacienții cu tulburări convulsive preexistente, hipoestezie, parestezie, recădere a sindromului nefrotic, artralgiei, peteșii și/sau purpură.

*vaccin combinat GlaxoSmithKline

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri bacteriene, codul ATC: J07AG53

Schema de vaccinare primară

Studiile clinice au evaluat răspunsurile anticorpilor la o lună după două doze și după completarea schemei de vaccinare primară cu 3 doze de Menitorix (administrat concomitent cu vaccinuri DTPa-VHB-VPI sau DTPa-VPI) administrate la aproximativ 2, 3, 4 luni sau 2, 4, 6 luni la 814 de sugari.

Procentul de subiecți cu titruri de anticorpi $\geq$ pragul testului la o lună după vaccinarea primară cu Menitorix administrat concomitent cu vaccinuri DTPa-VPI* sau DTPa-VHB-VPI* au fost după cum urmează:

Anticorpi		Schema de administrare la 2-3-4 luni	
		După două doze Nr=93	După trei doze Nr=330†
Anti-PRP	$\geq 0,15$ micrograme/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 microgram/ml	76,3%	97,3%
	MGC (micrograme/ml)	3,40	11,18
rASB-MenC	$\geq 1:8$	100,0%	98,8%
	$\geq 1:32$	98,9%	97,9%
	$\geq 1:128$	98,9%	92,4%
	MGT	679,6	685,5

Nr= număr de subiecți cu rezultate disponibile

%= procent de subiecți cu titruri egale sau mai mari de prag

PRP= poliribozilribitol fosfat

rASB-MenC= anticorpi serici bactericizi împotriva polizaharidului meningococic C utilizând complement de iepure

MGC sau MGT= media geometrică a concentrației sau a titrului de anticorpi

†= subiecți cu vârsta ≤ 18 săptămâni la momentul celei de-a treia doze de Menitorix

Anticorpi		Schema de administrare la 2-4-6 luni	
		După două doze Nr=111	După trei doze Nr=111
Anti-PRP	$\geq 0,15$ micrograme/ml	96,4%	100,0%
	≥ 1 microgram/ml	74,8%	97,3%
	MGC (micrograme/ml)	3,26	12,84
rASB-MenC	$\geq 1:8$	100,0%	100,0%
	$\geq 1:32$	100,0%	100,0%

	≥1:128	96,4%	99,1%
	MGT	847,2	2467,1

Nr= număr de subiecți cu rezultate disponibile

%= procent de subiecți cu titruri egale sau mai mari de prag

PRP= poliribosilribitol fosfat

rASB-MenC= anticorpi serici bactericizi împotriva polizaharidului meningococic C utilizând complement de iepure

MGC sau MGT= media geometrică a concentrației sau a titrului de anticorpi

Persistența anticorpilor a fost demonstrată pentru Hib în trei studii clinice (Nr=217) cu 98,2% dintre subiecți având o concentrație anti PRP ≥ 0,15 µg/ml la vârsta de 11-18 luni, adică la 7-14 luni după terminarea schemei primare cu 3 doze de Menitorix.

În trei studii clinice (Nr=209), 92,3% dintre subiecți au avut un titru de ASB-MenC ≥ 1/8 la vârsta de 11-18 luni, adică la 7-14 luni după terminarea schemei primare cu 3 doze de Menitorix. Toți subiecții au răspuns din punct de vedere imunologic la doza reactivă de 10 µg polizaharid de Meningococ de serogrup C neconjugat cu o creștere de treizeci și trei de ori a titrurilor ASB, demonstrând memorie imunitară indusă de schema de vaccinare primară.

Vaccinare de rapel

Procentele de subiecți cu titruri de anticorpi ≥ pragul testului la o lună după vaccinarea de rapel cu Menitorix administrat singur sau administrat împreună cu vaccinul DTPa-VHBV-VPI* au fost după cum urmează:

	Istoricul vaccinării primare		
	Subiecți la care s-au administrat 3 doze de Menitorix* Nr=123	Subiecți la care s-au administrat 2 doze de NeisVac-C** Nr=167	Subiecți la care s-au administrat 3 doze de Meningitec** sau Menjugate** Nr=96
Anticorpi anti-PRP			
≥0,15 micrograme/ml	100,0%	100,0%	100,0%
≥1 microgram/ml	100,0%	98,8%	99,0%
MGC (micrograme/m)	56,72	77,15	30,27
rASB-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%
MGT	4172,5	11710,5	685,0

Nr= număr de subiecți cu rezultate disponibile

PRP= poliribosilribitol fosfat

rASB-MenC= anticorpi bactericizi serici împotriva polizaharidului meningococic C utilizând complement de iepure

MGC sau MGT=media geometrică a concentrației sau a titrului de anticorpi

%= procentul de subiecți cu titruri egale sau mai mari de prag

*= administrat concomitent cu DTPa-VHB-VPI

**= administrat concomitent cu vaccinuri care conțin DTPa-Hib-TT

Procentul de subiecți cu titruri de anticorpi ≥ pragul testului la o lună după vaccinarea de rapel cu Menitorix administrat concomitent cu vaccinul anti rujeolă, oreion, rubeolă (ROR)* sunt după cum urmează:

Istoricul vaccinării primare			
	Subiecți la care s-au administrat 3 doze de Menitorix * Nr= 349	Subiecți la care s-au administrat 3 doze de Meningitec + Pediacel Nr= 115	Subiecți la care s-au administrat 3 doze de Meningitec** sau Menjugate** autorizate Nr= 96
Anticorpi anti-PRP			
≥0,15 micrograme/ml	100%	100%	100%
≥1 microgram/ml	100%	100%	97,9%
MGC (micrograme/ml)	93,19	44,27	37,17
rASB-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%
MGT	2193,7	477,9	670,2

Nr= număr de subiecți cu rezultate disponibile

PRP= poliribozilribitol fosfat

rASB-MenC= anticorpi serici bactericizi împotriva polizaharidului meningococic C utilizând complement de iepure

MGC sau MGT= media geometrică a concentrației sau a titrului de anticorpi

%= procentul de subiecți cu titruri egale sau mai mari de prag

*= administrat concomitent cu vaccinuri DTPa-VPI

**= administrat concomitent cu vaccinuri care conțin DTPa-Hib-TT

S-au determinat nivelele de anticorpi la 18 luni după administrarea unei doze de rapel de Menitorix la vârsta de 14 luni la subiecții care au fost imunizați primar fie cu Menitorix la vârsta de 2, 4 și 6 luni, fie cu NeisVac-C la vârsta de 2 și 4 luni (și un vaccin conținând DTPa/Hib la vârsta de 2, 4, 6 luni). Sunt disponibile rezultatele ASB-MenC pentru 177 subiecți și rezultatele anti-PRP pentru 178 subiecți. În total, 92,7% din cei 177 subiecți au prezentat titruri ale ASB-MenC de cel puțin 1:8 și 99,4% din cei 178 subiecți au prezentat concentrații de anticorpi anti-PRP de cel puțin 0,15 µg/ml. În grupul de subiecți imunizați primar și cu doze de rapel cu Menitorix, 49/56 (87,5%) dintre subiecți au avut titruri ale ASB-MenC de cel puțin 1:8 și 56/56 (100%) au avut concentrații de anticorpi anti-PRP de cel puțin 0,15 µg/ml. În grupul de subiecți imunizați primar cu NeisVac-C, 115/121 (95%) dintre subiecți au avut titruri ale ASB-MenC de cel puțin 1:8 și 121/122 (99,2%) au avut concentrații de anticorpi anti-PRP de cel puțin 0,15 µg/ml. Nu au fost diferențe semnificative între cele 2 grupuri în ceea ce privește titrurile de ASB-MenC de cel puțin 1:8 sau concentrațiile anticorpilor anti-PRP de cel puțin 0,15 µg/ml.

Estimările eficacității vaccinului din programul de imunizare de rutină din Marea Britanie (utilizând cantități diverse din trei vaccinuri conjugate de meningococ de serogrup C) acoperind perioada de la introducerea la finalul anului 1999 până în martie 2004 au demonstrat necesitatea unei doze de rapel după terminarea schemei primare (trei doze administrate la 2, 3 și 4 luni). La un an după terminarea schemei primare, eficacitatea vaccinului la cohorta de sugari a fost estimată la 93% (interval de încredere de 95% 67-99%). Cu toate acestea, la mai mult de un an după terminarea schemei primare, au existat dovezi clare de scădere a protecției. Estimările eficacității bazate pe un număr mic de cazuri până în prezent indică faptul că poate exista de asemenea o scădere a protecției la copii care au primit o singură doză în timpul vaccinării primare între unul și doi ani. Eficacitatea pentru toate celelalte categorii de vârstă (până la 18 ani) cu o singură doză inițială a rămas până acum în jur de 90% sau mai mult la un an sau mai mult după vaccinare.

*vaccin combinat GlaxoSmithKline

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară în cazul vaccinurilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și studiilor de toxicitate după doze unice și repetate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere:

Trometamol

Zahăr

Solvent:

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, vaccinul trebuie administrat rapid sau păstrat la frigider (2°C – 8°C). Dacă nu se utilizează în următoarele 24 de ore, trebuie aruncat.

Datele experimentale evidențiază faptul că vaccinul reconstituit poate fi de asemenea păstrat timp de 24 de ore la temperatura camerei (25°C). Dacă nu se utilizează în 24 de ore, trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butilic),

0,5 ml de solvent într-o seringă preumplută (sticlă tip I) cu un piston (cauciuc butilic) cu sau fără ace separate în următoarele mărimi de ambalaj:

- cutie cu 1 flacon de pulbere plus o seringă preumplută cu solvent, cu 2 ace separate sau fără ace
- cutie cu 10 flacoane de pulbere plus 10 seringi preumplute cu solvent, cu 2 ace separate sau fără ace

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare vaccinul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a identifica eventuale particule străine și/sau modificări de aspect. În cazul observării oricăreia dintre situațiile de mai sus, vaccinul va fi aruncat.

Vaccinul trebuie reconstituit prin adăugarea întregului conținut al seringii preumplute cu solvent în flaconul care conține pulbere. După adăugarea solventului, amestecul trebuie agitat bine până când pulberea este dizolvată complet în solvent.

Vaccinul reconstituit se prezintă ca o soluție limpede și incoloră. A se injecta tot conținutul flaconului.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi anexa I - A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Menitorix și numele asociate (Vezi Anexa I) – Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Vaccin conjugat *Haemophilus* tip b și *Meningococ* de grup C
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

După reconstituire, 1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharid al <i>Haemophilus</i> tip b	5 micrograme
(poliribozilribitol fosfat)	
conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare	12,5 micrograme
Polizaharid al <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C (tulpina C11)	5 micrograme
conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare	5 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere:

Trometamol
Zahăr

Solvent:

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
1 flacon: pulbere
1 seringă preumplută: solvent
1 doză (0,5 ml)

1 flacon: pulbere
1 seringă preumplută: solvent
2 ace
1 doză (0,5 ml)

10 flacoane: pulbere
10 seringi preumplute: solvent
10 x 1 doză (0,5 ml)

10 flacoane: pulbere
10 seringi preumplute: solvent
20 ace
10 x 1 doză (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se citi prospectul înainte de utilizare

A se agita bine înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se injecta intravenos.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA }

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Menitorix și numele asociate (vezi Anexa I) - solvent pentru soluție injectabilă [vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
I.M.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Menitorix și numele asociate (vezi Anexa I) - pulbere pentru soluție injectabilă
Vaccin conjugat Haemophilus tip b și *Meningococ* de grup C
[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]
I.M.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

1 doză

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Menitorix și numele asociate (vezi Anexa I) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă [Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Vaccin conjugat *Haemophilus* tip b și *Meningococ* de grup C

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest vaccin

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Menitorix și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a i se administra Menitorix copilului dumneavoastră
3. Cum se administrează Menitorix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Menitorix
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE MENITORIX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Menitorix este un vaccin care poate fi administrat la copii după vârsta de 2 luni și până la vârsta de 2 ani pentru prevenirea bolilor infecțioase provocate de bacteriile *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) și *Neisseria meningitidis* de grup C (MenC). Vaccinul acționează prin stimularea organismului să producă propria sa protecție (anticorpi) împotriva acestor bacterii. Vaccinul nu poate provoca bolile determinate de Hib și MenC.

- ***Haemophilus influenzae* tip b (Hib):** Bacteriile Hib provoacă cel mai frecvent meningită (inflamația învelișului creierului și măduvei spinării). Chiar și după vindecarea meningitei Hib pot exista complicații precum retardare mentală, paralizie spastică, surditate sau epilepsie. Infecția Hib poate de asemenea provoca o inflamație a gâtului care poate pune viața în pericol, cu umflare severă care poate provoca sufocare. Mai puțin frecvent, bacteriile pot infecta alte părți ale organismului, în special plămânii (provocând pneumonie) și oasele și articulațiile.
- ***Neisseria meningitidis* de grup C (MenC):** Ca și bacteriile Hib, bacteriile MenC provoacă cel mai frecvent meningită. Pot provoca de asemenea infecții sanguine severe și să se răspândească în tot organismul.

Vaccinarea reprezintă cel mai bun mod de protecție împotriva bolilor provocate de aceste bacterii. Rețineți, totuși, că niciun vaccin nu poate oferi o protecție completă, pe durata întregii vieți la toate persoanele vaccinate. De asemenea, Menitorix poate proteja doar împotriva meningitei și altor tipuri de infecție provocată de *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) și *Neisseria meningitidis* de grup C (MenC). Nu poate asigura protecție împotriva meningitei provocate de alte bacterii sau virusuri, incluzând alte tipuri și grupuri de bacterii *Haemophilus* sau *Neisseria*.

2. ÎNAINTE DE A I SE ADMINISTRA MENITORIX COPILULUI DUMNEAVOASTRA

Menitorix nu trebuie administrat:

- dacă copilul dumneavoastră a avut anterior orice reacție alergică la Menitorix sau la orice vaccin Hib sau MenC, la anatoxina tetanică sau la oricare dintre componentele acestui vaccin (vezi pct. 6). Semnele unei reacții alergice pot cuprinde erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii,, sufocarea și umflarea feței sau a limbii.
- dacă copilul dumneavoastră are febră mare (temperatură de 38°C sau mai mare) sau o infecție severă. Se obișnuiește amânarea vaccinării până când copilul se simte mai bine. O infecție minoră cum ar fi o răceală nu ar trebui să fie o problemă, dar discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră sau asistenta.

Rețineți faptul că prima doză de Menitorix nu trebuie administrată înainte ca copilul dumneavoastră să împlinească 2 luni.

Aveți grijă deosebită când utilizați Menitorix:

- dacă copilul dumneavoastră sângerează sau face vânătăi foarte ușor.
- dacă copilul dumneavoastră ia medicamente sau vreun tratament care pot afecta sistemul imun. De asemenea, dacă copilul dumneavoastră are infecție cu HIV sau orice altă boală care îi poate reduce imunitatea la infecții. Copilul dumneavoastră poate însă primi Menitorix la recomandarea medicului dumneavoastră sau asistentei, dar este posibil să nu prezinte o protecție împotriva infecției Hib și MenC la fel de bună ca la alți copii.
- dacă copilul dumneavoastră s-a născut prematur (înainte de săptămâna 37). Menitorix poate fi administrat începând de la 2 luni după naștere, dar nu se știe dacă protecția împotriva Hib și MenC va fi la fel de bună ca la copiii născuți la termen.

În primele 1-2 săptămâni după administrarea unei doze de Menitorix este posibil ca testele urinare să detecteze în mod fals infecție Hib (rezultat fals pozitiv).

Utilizarea altor medicamente sau vaccinuri

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia sau a luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă i s-a administrat de curând orice alt vaccin.

Menitorix poate fi administrat în același timp cu vaccinurile destinate să protejeze împotriva uneia sau a mai multora dintre următoarele infecții difterie, tetanos, tuse convulsivă, poliomielită, hepatită B, cu vaccinurile conjugate antipneumococice și cu vaccinurile combinate împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR). Orice alt vaccin care este administrat în același timp cu Menitorix va fi administrat separat, în zone diferite ale corpului.

Deși Menitorix conține anatoxină tetanică (toxina bacteriană inactivată) care este utilizată pentru imunizarea împotriva tetanosului, este în continuare necesar ca copilul dumneavoastră să primească vaccinările împotriva tetanosului recomandate în perioada copilăriei.

3. CUM SE ADMINISTREAZA MENITORIX

Fiecare doză de Menitorix este reprezentată de o injecție unică de jumătate de mililitru (0,5 ml). Asistenta sau medicul vor administra Menitorix sub formă de injecție în mușchi (de obicei în mușchiul coapsei, dar la copiii cu vârste între 1 și 2 ani poate fi utilizat și mușchiul brațului) și se va asigura că vaccinul nu se administrează într-un vas de sânge sau în stratul superficial al pielii.

Dacă se utilizează Menitorix la sugari pentru primele vaccinări împotriva Hib și MenC:

Copilul dumneavoastră va primi trei doze de Menitorix. Prima doză nu trebuie administrată înainte de vârsta de 2 luni și între injecții trebuie să existe un interval de cel puțin patru săptămâni.

Dacă se utilizează Menitorix pentru vaccinare rapel împotriva Hib și MenC:

După terminarea primei scheme de vaccinare împotriva Hib și MenC, trebuie administrată o doză de rapel de Hib și MenC, de obicei la un moment dat în al doilea an de viață.

Menitorix poate fi utilizat pentru rapel la copiii care au primit anterior Menitorix sau la copii care au primit anterior alte vaccinuri împotriva acestor boli (inclusiv copiii care au primit două doze dintr-un vaccin MenC timpuriu în copilărie).

Dacă copilului dumneavoastră i se administrează mai mult din Menitorix decât este necesar

Este foarte puțin probabil ca copilul dumneavoastră să primească prea mult sau prea puțin vaccin, deoarece fiecare doză este furnizată într-un flacon separat, iar vaccinul este administrat de către un medic sau o asistentă. Dacă sunteți îngrijorat în legătură cu doza sau dozele care au fost administrate, vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta.

Dacă uitați să mergeți cu copilul pentru vaccinarea cu Menitorix

Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor recomanda când trebuie să facă copilul dumneavoastră aceste injecții. Dacă ratați o programare, este foarte important să contactați cabinetul sau clinica și să faceți o nouă programare pentru copilul dumneavoastră pentru administrarea dozei sau dozelor omise cât mai curând posibil.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Menitorix poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile alergice severe pot apare în cazul oricărui vaccin, dar ele sunt foarte rare și se întâlnesc de obicei la mai puțin de 1 din 10.000 de persoane vaccinate. Este posibil să se ceară copilului dumneavoastră să rămână la cabinet sau în zona de vaccinare pentru o scurtă perioadă de timp după vaccinare, pentru a verifica că el sau ea nu prezintă o reacție alergică imediată. Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe asistentă dacă copilului dumneavoastră îi apare o erupție (care poate fi ridicată sau nodulară), senzația de constricție la nivelul gâtului, umflarea feței sau gâtului sau senzația de sufocare. Alte simptome posibile ale unei reacții alergice severe includ scăderea tensiunii arteriale și pierderea conștienței. Este foarte important să se administreze copilului dumneavoastră tratament medical imediat pentru orice reacție alergică severă. Dacă simptomele apar după ce ați plecat de la clinică, trebuie să primiți ajutor medical cât mai curând posibil (de exemplu, mergeți la cea mai apropiată cameră de gardă).

În studiile clinice care au presupus administrarea de Menitorix pentru vacinările primare împotriva Hib și MenC sau ca rapel împotriva acestor boli, reacțiile adverse care au apărut după vaccinare au fost:

♦ Foarte frecvente (la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin)

- Durere, roșeață sau umflare la locul injecției
- Febră (temperatură de 38°C sau mai mare)
- Iritabilitate
- Pierderea poftelor de mâncare
- Somnolență

♦ Mai puțin frecvente (la mai puțin de 1 din 100 dar la mai mult de 1 din 1.000 de doze de vaccin)

- Plâns
- Diaree
- Stare de rău
- Stare generală de rău
- Febră de 39,5°C sau mai mare

♦ **Rare (la mai puțin de 1 din 1.000 dar la mai mult de 1 din 10.000 de doze de vaccin)**

- Erupție cutanată

Alte reacții adverse care au apărut foarte rar (la mai puțin de 1 din 10.000 de doze de vaccin) în zilele sau săptămânile de după vaccinarea cu Menitorix, includ :

Reacții alergice (acestea pot fi recunoscute prin erupție erupție însoțită de mâncărime la nivelul mâinilor și picioarelor, umflarea ochilor și feței, dificultăți în respirație sau la înghițire), umflarea ganglionilor, amețeli, convulsii (crize) cu temperatură ridicată, oboseală musculară neobișnuită, durere de cap.

Alte reacții adverse au fost raportate foarte rar (la mai puțin de 1 din 10.000 de doze de vaccin) la copii care au primit alte vaccinuri conținând MenC. Acestea includ: colaps sau șoc, copilul nu răspunde părinților pentru o perioadă după vaccinare, leșin, convulsii la copii care au mai prezentat anterior convulsii, lipsa senzațiilor sau senzații amplificate (de exemplu durere, înțepături sau mâncărime la locul injectării), dureri articulare sau pete ori zone violetă sub piele.

Acest vaccin nu poate provoca infecții cu MenC sau Hib. Dacă copilul dumneavoastră prezintă durere de gât, rigiditatea gâtului sau nu suportă lumina (fotofobie), somnolență sau confuzie, sau pete roșii ori violetă asemănătoare vânătăilor care nu dispar la apăsare, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră sau să vă prezentați imediat la camera de gardă pentru a exclude alte cauze.

Dacă vi s-a spus anterior de către medicul dumneavoastră că copilul dumneavoastră suferă de sindrom nefrotic (o boală de rinichi care poate duce la umflare, mai ales în jurul feței și ochilor, la pierderea de proteine în urină, dându-i acesteia un aspect spumos și/sau creștere ponderală) există posibilitate mare ca această boală să reapară în decurs de câteva luni după vaccinare. Trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă remarcați simptome similare la copilul dumneavoastră după vaccinare.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ MENITORIX

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Menitorix după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Menitorix

- Substanțele active sunt:
 Polizaharid al *Haemophilus* tip b
 (poliribozilribitol fosfat) 5 micrograme
 conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare 12,5 micrograme
 Polizaharid al *Neisseria meningitidis* serogrup C (tulpina C11) 5 micrograme
 conjugat cu anatoxină tetanică ca proteină transportoare 5 micrograme
- Celelalte componente sunt:
Pulbere: trometamol, zahăr
Solvent: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Menitorix și conținutul ambalajului

Menitorix este furnizat ca pulbere albă de vaccin HiB-MenC într-un flacon de sticlă, împreună cu jumătate de mililitru (0,5 ml) de solvent limpede și incolor de clorură de sodiu într-o seringă preumplută pentru 1 doză de vaccin. Această pulbere trebuie dizolvată în solventul furnizat, chiar înainte de injectare.

Menitorix este disponibil în cutii cu 1 sau 10 doze, împreună cu 2 ace separate sau fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Producător

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

Acest medicament este autorizat în statele membre ale AEE sub următoarele denumiri

Marea Britanie

Menitorix

Acest prospect a fost aprobat {LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul:

[A se completa la nivel național]

 --

Următoarele informații sunt destinate doar medicilor sau personalului medical:

Înainte de administrare, vaccinul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a identifica eventuale particule străine și/sau modificări de aspect. În cazul observării oricăreia dintre situațiile de mai sus, vaccinul va fi aruncat.

Vaccinul trebuie reconstituit prin adăugarea întregului conținut al seringii preumplute cu solvent în flaconul care conține pulbere. După adăugarea solventului, amestecul trebuie agitat bine până când pulberea este dizolvată complet în solvent.

A se injecta tot conținutul flaconului.

După reconstituire, vaccinul trebuie administrat rapid sau păstrat la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Dacă nu se utilizează în următoarele 24 de ore, trebuie aruncat.

Datele experimentale evidențiază faptul că vaccinul reconstituit poate fi de asemenea păstrat timp de 24 de ore la temperatura camerei (25°C). Dacă nu se utilizează în 24 de ore, trebuie aruncat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONDIȚIILE ELIBERĂRII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se vor asigura că deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață vor îndeplini următoarele condiții:

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să se angajeze să prezinte autorităților naționale competente spre evaluare rezultatele referitoare la datele despre persistența pe termen lung a anticorpilor din studiile despre *Menitorix* în desfășurare, adică urmărirea subiecților din studiile 013 și 022 despre rapel cu privire la persistența anticorpilor, după cum urmează:

- Urmărire timp de 4 ani pentru subiecții din studiul 013, în studiile 027, 028 și 029.
- Urmărire timp de cinci ani pentru studiile 010/022, în studiile ulterioare 023, 024, 025 și 026.