

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MENJUGATE 10 microgrammi sospensione iniettabile.

Vaccino meningococcico gruppo C coniugato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Oligosaccaride di *Neisseria meningitidis* gruppo C (ceppo 11):  
coniugato con

10 microgrammi

Proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM197<sup>1</sup>  
adsorbito su idrossido di alluminio

da 12,5 a 25,0 microgrammi  
da 0,3 a 0,4 mg Al<sup>3+</sup>

<sup>1</sup>CRM197 (Cross Reacting Material 197)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione (siringa o flaconcino): bianca opalescente

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva dei bambini a partire dai 2 mesi di età, degli adolescenti e degli adulti, per la prevenzione della malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo C.  
L'utilizzo di Menjugate deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

##### Immunizzazione primaria

Bambini di età compresa tra 2 e 12 mesi: devono essere somministrate due dosi, da 0,5 ml ciascuna, con un intervallo di almeno due mesi tra le dosi (vedere paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

Bambini di età superiore ai 12 mesi: una dose singola da 0,5 ml.

La sicurezza e l'efficacia di Menjugate nei bambini di età inferiore ai 2 mesi non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

### Dosi di richiamo

Si raccomanda di somministrare una dose di richiamo nei bambini dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria. La tempistica per la somministrazione di questa dose deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Le informazioni sulla risposta alla dose di richiamo e sulla contemporanea somministrazione con altri vaccini pediatrici sono fornite rispettivamente ai paragrafi 5.1 e 4.5.

La necessità di una dose di richiamo in soggetti già immunizzati con una singola dose (ovvero soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi al momento della prima immunizzazione) non è stata ancora accertata (vedere paragrafo 5.1).

### *Adolescenti e adulti*

Menjugate deve essere somministrato come iniezione singola da 0,5 ml.

### *Anziani*

Non vi sono dati disponibili negli adulti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Non vi sono dati disponibili sull'utilizzo di differenti vaccini anti meningococchi coniugati del gruppo C nell'ambito della vaccinazione primaria o per la dose di richiamo. Quando possibile, deve essere utilizzato sempre lo stesso vaccino.

### Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare. Il vaccino (0,5 ml) è stato formulato per la somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia e nella regione deltoidea nei bambini di età superiore, negli adolescenti e negli adulti.

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Menjugate non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri vaccini. In caso di somministrazione di più vaccini, le iniezioni devono essere eseguite in siti diversi (vedere paragrafo 4.5).

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti del vaccino elencati al paragrafo 6.1, incluso il tossoide difterico (CRM197), o una reazione potenzialmente fatale a seguito di una precedente somministrazione di un vaccino contenente componenti simili (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di iniettare qualsiasi vaccino, la persona responsabile della somministrazione deve adottare tutte le precauzioni opportune per prevenire reazioni allergiche o di altro tipo. Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla iniezione con ago (vedere paragrafo 4.8). È importante mettere in atto procedure adeguate per evitare lesioni da svenimento.

Menjugate non protegge contro le infezioni meningococciche causate da tutti gli altri tipi di batteri meningococchi. Non è possibile garantire la protezione completa contro le infezioni causate dal meningococco di gruppo C.

Non sono disponibili dati sull'utilizzazione del vaccino per il controllo dell'insorgenza della malattia dopo esposizione.

Nei soggetti che presentano un'insufficiente produzione anticorpale, la vaccinazione può non conferire una risposta protettiva anticorpale adeguata. Menjugate non è stato specificamente valutato in soggetti immuno-compromessi. I soggetti con infezione da HIV, deficit del complemento o con asplenia funzionale o anatomica possono avere una risposta immunologica ai vaccini meningococcici di gruppo C coniugati; tuttavia non è noto il grado di protezione che può essere ottenuto.

Benché siano stati riferiti sintomi di meningismo, come dolore/irrigidimento del collo o fotofobia, non vi è alcuna evidenza che il vaccino possa causare la meningite da meningococco C. Deve perciò essere mantenuta la sorveglianza medica per la possibilità di insorgenza di meningite concomitante.

I vaccini coniugati contenenti CRM197 non devono essere considerati come agenti immunizzanti contro la difterite. Non si deve pertanto apportare alcuna modifica al programma di somministrazione di vaccini contenenti anatossina difterica.

In caso di infezioni acute o malattie febbrili, posticipare la somministrazione di Menjugate, a meno che a giudizio del medico tale rinvio comporti rischi maggiori. Infezioni minori o affezioni febbrili minori, non sono in genere motivo sufficiente per posticipare l'immunizzazione.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in bambini molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione, particolarmente per i bambini con una precedente storia di immaturità respiratoria.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di bambini è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica.

Menjugate non è stato valutato in soggetti affetti da trombocitopenia o con disturbi emorragici. È necessario valutare il rapporto rischio-beneficio nei soggetti a rischio di emorragia a seguito di iniezioni intramuscolari.

Non sono disponibili dati relativi agli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Soggetti sensibili al lattice – per la presentazione in siringa:

Sebbene nel cappuccio della siringa non sia stata rilevata la presenza di lattice di gomma naturale, la sicurezza dell'uso di Menjugate nei soggetti sensibili al lattice non è stata stabilita.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

In caso debbano essere somministrati due o più vaccini contemporaneamente, questi dovranno essere somministrati in siti separati di iniezione, preferibilmente su braccia o gambe diverse.

Negli studi clinici la somministrazione di Menjugate contemporaneamente (ma, per vaccini iniettabili, in siti diversi di iniezione) ai seguenti vaccini, non ha ridotto la risposta immunologica verso nessuno di questi antigeni:

- Polio (vaccino della poliomielite inattivato [IPV] e orale [OPV]);
- Tossoidi della Difterite [D] e del Tetano [T] da soli o in combinazione con la Pertosse cellulare [wP] o acellulare [aP];
- Vaccino coniugato dell'*Haemophilus influenzae* tipo b [Hib];
- Vaccino dell'Epatite B [HBV] somministrato da solo o in concomitanza con vaccini combinati contro D, T, Hib, IPV e aP;
- Vaccino combinato contro il morbillo, parotite e rosolia;

-Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar). Nei bambini di circa 2, 4.5 e 6.5 mesi di età media, sono stati valutati gli effetti sulla risposta immunitaria della somministrazione contemporanea di Menjugate con il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar) e un vaccino esavalente [DTaP-HBV-IPV-Hib]. Non è stata valutata una possibile interferenza immunitaria con altre schedule di vaccinazione primaria.

Tra gli studi clinici effettuati sono state osservate piccole variazioni delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT) ; tuttavia, non è stata stabilita l'eventuale rilevanza clinica di queste osservazioni.

In alcuni studi con vaccini diversi, la somministrazione concomitante di vaccini coniugati anti meningococcici del gruppo C con combinazioni contenenti componenti della pertosse acellulare aP (con o senza IPV, antigene di superficie dell'epatite B o vaccini coniugati per l'Hib) ha mostrato dei valori delle medie geometriche dei titoli di attività sierica battericida (SBA) inferiori rispetto alla somministrazione separata o contemporanea con il vaccino della pertosse cellulare. Le proporzioni che raggiungono titoli di attività sierica battericida di almeno 1:8 o 1:128 sono rimaste invariate.

Al momento non sono note le potenziali implicazioni di queste osservazioni sulla durata della protezione.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di questo vaccino nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti nei conigli a diversi stadi di gestazione non hanno riportato rischi per il feto a seguito della somministrazione di Menjugate.

Tuttavia, considerando la gravità di una infezione meningococcica del gruppo C, lo stato di gravidanza non deve escludere la vaccinazione quando il rischio di esposizione è chiaramente definito.

##### Allattamento

Non vi sono dati sulla sicurezza dell'uso del vaccino durante l'allattamento. Prima di decidere se effettuare l'immunizzazione durante l'allattamento deve essere valutato il rapporto beneficio-rischio.

##### Fertilità

Non è stata valutata la compromissione della fertilità in studi sull'uomo o sugli animali.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Raramente sono state riportate vertigini dopo la vaccinazione. Questo può temporaneamente influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Tabella delle reazioni avverse

In ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $<1/10.000$ )

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

##### Reazioni avverse rilevate durante gli studi clinici

Le reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse sono state registrate il giorno della vaccinazione e nei giorni seguenti, per almeno 3 giorni e fino ad un massimo di 6. La maggior parte delle reazioni erano auto-limitanti e si risolvevano nel periodo di osservazione.

In tutti i gruppi di età le reazioni al sito di iniezione (tra cui rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore) erano molto comuni (variando da 1 caso su 3 nei bambini più grandi a 1 caso su 10 nei bambini in età prescolare). Comunque tali reazioni non avevano di solito rilevanza clinica. Il rossore o il gonfiore di almeno 3 cm e una dolorabilità tale da interferire con il movimento per più di 48 ore, quando valutati, sono stati poco frequenti.

Febbre con una temperatura di almeno 38,0°C è comune (variando da 1 caso su 20 in lattanti e bambini fino ai due anni a 1 caso su 10 nei bambini in età prescolare) ma in genere la temperatura non supera i 39,1°C soprattutto nei gruppi di età maggiore.

Dopo la vaccinazione nei lattanti, nei bambini nella prima infanzia e nei bambini fino ai due anni sono stati comunemente riportati sintomi quali pianto e vomito (bambini fino ai due anni). Sintomi molto comuni dopo la vaccinazione sono stati: irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno, inappetenza, diarrea e vomito (lattanti e bambini nella prima infanzia). Non è stato dimostrato se tali sintomi siano stati causati da Menjugate o da altri vaccini somministrati contemporaneamente, in particolare il DTP.

Negli adulti le reazioni avverse molto comuni riportate includono la mialgia e l'artralgia. La sonnolenza era comunemente riportata nei bambini più piccoli. La cefalea era molto comune nei bambini delle scuole secondarie di primo grado e comune nei bambini delle scuole primarie.

#### Reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Reazioni al sito di iniezione (rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore)

Comune: Febbre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

#### Reazioni ulteriori riportate nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia (primo anno di vita) e nei bambini piccoli (secondo anno di vita)

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Diarrea, anoressia, vomito (nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia)

Comune: Vomito (nei bambini piccoli fino ai due anni)

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno

Comune: Pianto

#### Reazioni ulteriori riportate nei bambini più grandi e negli adulti

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Nausea (adulti)

##### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto comune: Mialgia e artralgia

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Malessere, cefalea (nei bambini delle scuole secondarie di primo grado)

Comune: Cefalea (nei bambini della scuola primaria)

La sicurezza della formulazione liquida di Menjugate è stata messa a confronto con quella della formulazione liofilizzata in uno studio clinico randomizzato che ha coinvolto 989 bambini di età compresa tra 12 mesi e 2 anni. I profili di sicurezza di entrambe le formulazioni di Menjugate sono risultati simili.

### Reazioni avverse rilevate durante la vigilanza Post-Marketing (per tutti i gruppi di età)

Le reazioni più comunemente riportate durante la vigilanza post-marketing includono vertigini, febbre, cefalea, nausea, vomito e svenimenti.

La frequenza delle reazioni elencate di seguito è basata sui tassi di segnalazione spontanea per il vaccino in esame e per altri vaccini meningococcici gruppo C coniugati, ed è stata calcolata dividendo il numero dei casi segnalati per il numero totale delle dosi distribuite.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: Linfadenopatia, anafilassi incluso lo shock anafilattico, reazioni di ipersensibilità, tra cui broncospasma, edema della faccia e angioedema.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: Vertigini, convulsioni, tra cui convulsioni di tipo febbrile, svenimenti, ipoestesia e parestesia, ipotonia.

Sono stati riferiti casi molto rari di attacchi convulsivi a seguito di vaccinazione con Menjugate; in genere i soggetti sono guariti rapidamente. È possibile che alcuni degli attacchi convulsivi riferiti siano stati in realtà degli svenimenti. Il tasso di segnalazione di attacchi convulsivi era inferiore al tasso di epilessia osservato nella popolazione infantile. Nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia gli attacchi convulsivi erano generalmente associati a febbre ed erano probabilmente convulsioni febbrili.

Sono stati riferiti casi molto rari di disturbi della vista e fenomeni di fotofobia solitamente associati ad altri sintomi neurologici come cefalea e vertigini, a seguito di somministrazione di vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Apnea in bambini molto prematuri (settimane di gestazione  $\leq 28$ ) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro: Nausea, vomito e diarrea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto raro: Eruzioni cutanee, orticaria, prurito, porpora, eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto raro: Mialgia e artralgia.

#### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto raro: Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

E' stata riportata la recidiva della sindrome nefrotica in associazione a vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Menjugate. Poiché ogni iniezione corrisponde ad una singola dose di 0,5 ml, è poco probabile che venga somministrata una dose superiore.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH07.

#### Immunogenicità

Non sono stati eseguiti studi clinici prospettici di efficacia.

L'attività battericida del siero (SBA, *serum bactericidal activity*) riportata di seguito ha usato siero umano come fonte per il complemento. I risultati dell'attività battericida del siero (SBA) ottenuti con il siero umano come fonte di complemento non sono direttamente confrontabili con quelli ottenuti con i sieri di coniglio come fonte di complemento.

I dati sulla somministrazione di una schedula di vaccinazione primaria con due dosi sono stati ottenuti a seguito di uno studio clinico effettuato con la formulazione liofilizzata dove è stata confrontata una schedula di vaccinazione a 2, 3, 4 mesi con una a 2, 4 mesi in 241 lattanti e bambini nella prima infanzia. Un mese dopo il completamento delle vaccinazioni primarie quasi tutti i soggetti avevano ottenuto titoli battericidi (hSBA)  $\geq 1:8$  (100% e 98% nei rispettivi gruppi). Tutti i 50 soggetti immunizzati con tre dosi e 54 su un totale di 56 (96%) di quelli immunizzati con due dosi avevano raggiunto titoli (hSBA)  $\geq 1:8$ , 28 giorni dopo la somministrazione di una dose challenge di vaccino MenC non coniugato, a 12 mesi di età.

Negli studi clinici, la risposta immunitaria indotta dalla formulazione liofilizzata di Menjugate nei bambini piccoli (fino ai due anni), nei bambini più grandi e negli adolescenti è risultata superiore rispetto a quella indotta dai vaccini meningococcici non coniugati di tipo polisaccaridico autorizzati, mentre è stata comparabile negli adulti (vedi tabella). Inoltre, a differenza dei vaccini polisaccaridici non coniugati, Menjugate induce memoria immunologica dopo la vaccinazione, sebbene la durata della protezione non sia stata ancora stabilita.

Non sono disponibili dati negli adulti di età pari o superiore ai 65 anni.

Confronto delle percentuali dei soggetti con un titolo sierico battericida antimeningococco C $\geq 1:8$ (complemento umano) il mese successivo alla prima immunizzazione con Menjugate o con un vaccino polisaccaridico meningococcico non coniugato divise per gruppi di età al momento dell'arruolamento.								
	Età 1-2 anni		Età 3-5 anni		Età 11-17 anni		Età 18-64 anni	
	Menjugate n=237	MenPS(1) n=153	Menjugate n=80	MenPS(1) n=80	Menjugate n=90	MenPS(2) n=90	Menjugate n=136	MenPS(2) n=130
SBA % $\geq 1:8$ (95% CI)	78%	19%	79%	28%	84%	68%	90%	88%
Complemento umano	(72-83)	(13-26)	(68-87)	(18-39)	(75-91)	(57-77)	(84-95)	(82-93)

MenPS = vaccino polisaccaridico non coniugato in commercio

(1) = gruppo A, C W-135 e Y, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

(2) = gruppo A e C, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

In uno studio clinico randomizzato che ha coinvolto 989 bambini di età compresa tra 12 mesi e 2 anni l'immunogenicità della formulazione liquida di Menjugate è stata confrontata con quella della formulazione liofilizzata, prodotte con principio attivo proveniente da due diversi siti di produzione. Per la formulazione liquida di Menjugate, i titoli geometrici medi (GMT) erano 4,69 (4,01-5,49) mentre per la formulazione liofilizzata di Menjugate i GMT erano 5,6 (4,79-6,54) e 6,34 (5,4-7,45). Le risposte anticorpali indotte da entrambe le formulazioni di Menjugate sono risultate comparabili. Ciò è dimostrato dal fatto che i limiti inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza al 95% dei rapporti GMT di ciascun gruppo rientravano nell'intervallo di equivalenza predefinito (0,5-2,0) a 28 giorni dalla vaccinazione. A 28 giorni dalla vaccinazione la proporzione di soggetti con hSBA  $\geq 1:8$  era del 60% (54-65) con la formulazione liquida, del 63% (57-69) e del 70% (64-76) con la formulazione liofilizzata. Questi risultati erano coerenti con il tasso

(pooled rate) osservato in bambini piccoli fino ai due anni negli studi effettuati precedentemente (63%, intervallo di confidenza 60-67) con la formulazione liofilizzata di Menjugate. Non sono disponibili dati nei bambini di età compresa tra 2 e 12 mesi ottenuti con la formulazione liquida.

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacodinamici con Menjugate.

#### Sorveglianza post-marketing successiva ad una campagna di vaccinazione nel Regno Unito.

Le valutazioni di efficacia del vaccino successive al programma di vaccinazione routinaria nel Regno Unito (che prevedeva l'uso di diverse quantità dei tre vaccini anti-meningococcici coniugati del gruppo C), nel periodo compreso tra l'introduzione dei vaccini avvenuta alla fine del 1999 fino a Marzo 2004, hanno dimostrato la necessità di una dose di richiamo dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria (tre dosi somministrate a 2, 3 e 4 mesi di età). Entro un anno dalla fine della vaccinazione primaria, l'efficacia del vaccino in una coorte di lattanti e bambini nella prima infanzia (età inferiore all'anno) è stata stimata pari al 93% (95% con intervallo di confidenza 67, 99). Tuttavia dopo più di un anno dalla fine della vaccinazione primaria, si evidenziava chiaramente un calo della protezione. Fino al 2007 le stime dell'efficacia vaccinale nelle coorti di età compresa tra 1 e 18 anni che avevano ricevuto una singola dose di vaccino meningococcico coniugato di gruppo C durante il programma iniziale di vaccinazione di recupero (catch-up) nel Regno Unito erano comprese tra l'83 ed il 100%. I dati non mostrano un decadimento significativo dell'efficacia in queste coorti di età quando si paragonano periodi di tempo inferiori, uguali o superiori ad un anno dalla vaccinazione.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacocinetici con Menjugate.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva (studi embriofetali).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

- Istidina
- Sodio cloruro
- Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente vedere paragrafo 2

### **6.2. Incompatibilità**

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

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare. Tenere il flaconcino o la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Menjugate si presenta come:

una siringa (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) e un cappuccio (gomma butadiene-stirene di tipo II) riempita con 0,6 ml di vaccino.

Oppure

un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) riempito con 0,6 ml di vaccino.

Confezioni da 1, 5 e 10 dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Siringa:

Prima della somministrazione agitare delicatamente la siringa contenente il vaccino. Togliere il cappuccio della siringa e inserire un ago adatto. Prima della somministrazione controllare visivamente il vaccino per l'eventuale presenza di particelle e di alterazioni della colorazione. Prima di iniettare il vaccino fare attenzione a che non siano presenti bolle d'aria nella siringa. Nel caso che vengano osservate delle particelle estranee o cambiamenti dell'aspetto fisico, eliminare il vaccino.

Flaconcino:

Agitare delicatamente il flaconcino contenente il vaccino. Con una siringa e un ago adatto (21 G, lungo 40 mm) aspirare l'intero contenuto del flaconcino. Prima dell'iniezione, sostituire l'ago con uno adatto alla somministrazione. Prima della somministrazione controllare visivamente il vaccino per l'eventuale presenza di particelle e di alterazioni della colorazione. Prima di iniettare il vaccino fare attenzione a che non siano presenti bolle d'aria nella siringa. Nel caso che vengano osservate delle particelle estranee o cambiamenti dell'aspetto fisico, eliminare il vaccino.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia.

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

Flaconcino: AIC n. 035436106: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 1 flaconcino in vetro monodose

AIC n. 035436118: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 5 flaconcini in vetro monodose

AIC n.035436120: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 10 flaconcini in vetro monodose

Siringa: AIC n. 035436070: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 1 siringa preriempita monodose

AIC n.035436082: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 5 siringhe preriempite monodose

AIC n. 035436094: "10 microgrammi sospensione iniettabile" 10 siringhe preriempite monodose

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**

Data della prima autorizzazione: 07/2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MENJUGATE

Kit 10 microgrammi polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Vaccino meningococcico gruppo C coniugato.

### 12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml di vaccino ricostituito) contiene:

Oligosaccaride di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C (ceppo 11): coniugato con	10 microgrammi
Proteina <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 <sup>1</sup> : adsorbito su idrossido di alluminio	da 12,5 a 25,0 microgrammi da 0,3 a 0,4 mg Al <sup>3+</sup>

<sup>1</sup>CRM197 (Cross Reacting Material 197)

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

### 13. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Polvere (flaconcino): da bianco a biancastro

Sospensione (siringa): bianco opalescente

### 14. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva dei bambini a partire dai 2 mesi di età, degli adolescenti e degli adulti, per la prevenzione della malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo C.

L'utilizzo di Menjugate deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

##### Immunizzazione primaria

Bambini da 2 mesi di età fino a 12 mesi: due dosi, da 0,5 ml ciascuna, che devono essere somministrate con un intervallo di almeno due mesi tra le dosi (vedere paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

Bambini sopra i 12 mesi: una dose singola da 0,5 ml.

La sicurezza e l'efficacia di Menjugate nei bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Dose di richiamo

Si raccomanda di somministrare una dose di richiamo nei bambini dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria. Il tempo di somministrazione di questa dose deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Informazioni sulla risposta alla dose di richiamo e sulla contemporanea somministrazione con altri vaccini pediatrici sono fornite rispettivamente nei paragrafi 5.1 e 4.5.

La necessità di una dose di richiamo in soggetti già immunizzati con una singola dose (ovvero soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi al momento della prima immunizzazione) non è stata ancora accertata (vedere paragrafo 5.1).

#### *Adolescenti e adulti*

Menjugate deve essere somministrato come iniezione singola da 0,5 ml.

#### *Anziani*

Non ci sono dati disponibili per gli adulti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di differenti vaccini anti meningococcici coniugati del gruppo C nell'ambito della vaccinazione primaria o per la dose di richiamo. Se possibile, deve essere utilizzato sempre lo stesso vaccino.

#### Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare. Il vaccino (0,5 ml) è stato formulato per la somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia e nella regione deltoidea nei bambini di età superiore, negli adolescenti e negli adulti.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica. Menjugate non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri vaccini. In caso di somministrazione di più vaccini, le iniezioni devono essere eseguite in siti diversi (vedere paragrafo 4.5).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **14.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, inclusa l'anatossina difterica.

Soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Menjugate.

Come per gli altri vaccini, la somministrazione di Menjugate deve essere posticipata nei soggetti con una malattia febbrile acuta grave.

#### 14.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniettare qualsiasi vaccino, chi lo somministra deve adottare tutte le precauzioni opportune per prevenire reazioni allergiche o di altro tipo. Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Prima della somministrazione di qualsiasi dose di Menjugate, si devono chiedere al genitore o a chi ne fa le veci informazioni sulla anamnesi personale, sulla anamnesi familiare e sulle recenti condizioni di salute del soggetto, incluse le precedenti vaccinazioni, le attuali condizioni di salute e qualsiasi reazione avversa che si sia verificata a seguito di precedenti immunizzazioni.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vaso-vagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla iniezione con ago (vedere paragrafo 4.8). È importante mettere in atto procedure adeguate per evitare lesioni da svenimento.

I vantaggi della vaccinazione con il vaccino meningococcico di gruppo C coniugato devono essere rivisti sulla base dell'incidenza di infezioni causate da *N. meningitidis* gruppo C in una determinata popolazione prima dell'attuazione di un'estesa campagna di immunizzazione.

Menjugate non protegge contro le infezioni meningococciche causate da tutti gli altri tipi di batteri meningococcici (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, o Z, compresi i non tipizzati). Non è possibile garantire la protezione completa contro le infezioni causate dal meningococcico di gruppo C.

Non sono ancora disponibili dati sull'utilizzazione del vaccino per il controllo dell'insorgenza della malattia dopo esposizione.

Nei soggetti che presentano un'insufficiente produzione anticorpale, la vaccinazione può non conferire una risposta di anticorpi protettivi adeguata. Anche se l'infezione da HIV non costituisce una controindicazione, Menjugate non è stato specificamente valutato in soggetti immuno-compromessi. I soggetti con deficit del complemento o con asplenia funzionale o anatomica possono avere una risposta immunologica ai vaccini meningococcici di gruppo C coniugati; tuttavia il grado di protezione che può essere ottenuto non è noto.

Benché siano stati riferiti sintomi di meningismo, come dolore/irrigidimento del collo o fotofobia, non c'è alcuna evidenza che il vaccino possa causare la meningite da meningococco C. Deve perciò essere mantenuta la sorveglianza medica per la possibilità di meningite concomitante.

I vaccini coniugati contenenti CRM197 non devono essere considerati come agenti immunizzanti contro la difterite. Non si deve pertanto apportare alcuna modifica al programma di somministrazione di vaccini contenenti anatossina difterica.

In caso di infezioni acute o malattie febbrili, posticipare la somministrazione di Menjugate, a meno che a giudizio del medico tale rinvio comporti rischi maggiori. Afezioni minori senza rialzo febbrile, come lievi infezioni dell'apparato respiratorio superiore, non sono in genere motivo sufficiente per posticipare l'immunizzazione.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in bambini molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione, particolarmente per i bambini con una precedente storia di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di bambini è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica.

Menjugate non è stato valutato in soggetti affetti da trombocitopenia o con disturbi emorragici. Nei soggetti a rischio di emorragia a seguito di iniezioni intramuscolari, è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

I genitori devono essere informati sul programma di immunizzazione per questo vaccino. Informare i genitori o chi ne fa le veci di prendere le necessarie precauzioni, come l'uso di antipiretici, e sottolineare l'importanza di segnalare qualsiasi reazione avversa.

Il cappuccio della siringa può contenere il 10% di gomma naturale secca. Sebbene il rischio di sviluppare reazioni allergiche al lattice sia molto basso, gli operatori sanitari sono incoraggiati a considerare il rischio-beneficio prima di somministrare il vaccino ai pazienti con anamnesi nota di ipersensibilità al lattice.

Non ci sono dati per gli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

#### **14.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

In caso debbano essere somministrati due o più vaccini contemporaneamente, devono essere somministrati in diversi siti di iniezione, preferibilmente in braccia o gambe diverse.

La somministrazione di Menjugate contemporaneamente (ma, per vaccini iniettabili, in siti diversi di iniezione) ai seguenti vaccini, negli studi clinici non ha ridotto la risposta immunologica verso nessuno di questi antigeni:

- Polio (vaccino della poliomielite inattivato [IPV] e orale [OPV]);
- Tossoidi della Difterite [D] e del Tetano [T] da soli o combinati con la Pertosse cellulare [wP] o acellulare [aP];
- Vaccino coniugato dell'*Haemophilus influenzae* tipo b [Hib];
- Vaccino dell'Epatite B [HBV] somministrato da solo o in concomitanza con vaccini combinati contro D, T, Hib, IPV e aP;
- Vaccino combinato contro il morbillo, parotite e rosolia;
- Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar). Nei bambini di circa 2, 4.5 e 6.5 mesi di età media, sono stati valutati gli effetti sulla risposta immunitaria della somministrazione contemporanea di Menjugate con il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar) e un vaccino esavalente [DTaP-HBV-IPV-Hib]. Non è stata valutata una possibile interferenza immunitaria con altre schede di vaccinazione primaria.

Tra gli studi clinici effettuati sono state osservate piccole variazioni delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT); tuttavia, non è stata stabilita l'eventuale rilevanza clinica di queste osservazioni.

In alcuni studi con vaccini diversi, la somministrazione concomitante di vaccini coniugati anti meningococcici del gruppo C con combinazioni contenenti componenti della aP (con o senza IPV,

antigene di superficie dell'epatite B o vaccini coniugati per l'Hib) ha mostrato dei valori delle medie geometriche dei titoli di attività sierica battericida (SBA) inferiori rispetto alla somministrazione separata o contemporanea con il vaccino della pertosse cellulare. Le proporzioni che raggiungono titoli di attività sierica battericida di almeno 1:8 o 1:128 non sono influenzate. Al momento non sono note le potenziali implicazioni di queste osservazioni sulla durata della protezione.

#### **14.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di questo vaccino nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti nei conigli a diversi stadi di gestazione non hanno riportato rischi per il feto a seguito di somministrazione di Menjugate. Tuttavia, considerando la gravità di una infezione meningococcica del gruppo C, la gravidanza non deve escludere la vaccinazione quando il rischio di esposizione è chiaramente definito.

##### Allattamento

Non ci sono dati sulla sicurezza dell'uso del vaccino durante l'allattamento. Prima di decidere se effettuare l'immunizzazione durante l'allattamento deve essere valutato il rapporto beneficio-rischio.

##### Fertilità

Non è stata valutata la compromissione della fertilità in studi sull'uomo o sugli animali.

#### **14.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Raramente sono state riportate vertigini dopo la vaccinazione. Questo può temporaneamente influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

#### **14.8. Effetti indesiderati**

##### Tabella delle reazioni avverse

In ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $<1/10.000$ )

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

##### Reazioni avverse rilevate durante gli studi clinici

Le reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse sono state registrate il giorno della vaccinazione e nei giorni seguenti, per almeno 3 giorni e fino ad un massimo di 6. La maggior parte delle reazioni erano auto-limitanti e si risolvevano nel periodo di osservazione.

In tutti i gruppi di età le reazioni al sito di iniezione (tra cui rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore) erano molto comuni (variando da 1 caso su 3 nei bambini più grandi a 1 caso su 10 bambini in età prescolare). Comunque tali reazioni non avevano di solito rilevanza clinica. Il rossore o il gonfiore di almeno 3 cm e una dolorabilità tale da interferire con il movimento per più di 48 ore, quando valutati, sono stati poco frequenti.

Febbre con una temperatura di almeno 38,0°C è comune (variando da 1 caso su 20 in lattanti e bambini fino ai due anni a 1 caso su 10 bambini in età prescolare) ma in genere la temperatura non supera i 39,1°C soprattutto nei gruppi di età maggiore.

Dopo la vaccinazione nei lattanti, nei bambini nella prima infanzia e nei bambini fino ai due anni sono stati comunemente riportati sintomi quali pianto e vomito (bambini fino ai due anni). Sintomi molto comuni dopo la vaccinazione sono stati: irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno, inappetenza, diarrea e vomito (lattanti e bambini nella prima infanzia). Non è stato dimostrato se tali sintomi siano stati causati da Menjugate o da altri vaccini somministrati contemporaneamente, in particolare il DTP.

Le reazioni avverse molto comuni riportate includono la mialgia e l'artralgia negli adulti. La sonnolenza era comunemente riportata nei bambini più piccoli. La cefalea era molto comune nei bambini delle scuole secondarie di primo grado e comune nei bambini delle scuole primarie.

#### Reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Reazioni al sito di iniezione (rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore)

Comune: Febbre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

#### Reazioni ulteriori riportate nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia (primo anno di vita) e nei bambini piccoli (secondo anno di vita)

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Diarrea, anoressia, vomito (nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia)

Comune: Vomito (nei bambini fino ai due anni)

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno

Comune: Pianto

#### Reazioni ulteriori riportate nei bambini più grandi e negli adulti

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Nausea (adulti)

##### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto comune: Mialgia e artralgia

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Malessere, cefalea (nei bambini delle scuole secondarie di primo grado)

Comune: Cefalea (nei bambini della scuola primaria)

#### Reazioni avverse rilevate durante la vigilanza Post-Marketing (per tutti i gruppi di età)

Le reazioni più comunemente riportate durante la vigilanza post-marketing includono vertigini, febbre, cefalea, nausea, vomito e svenimenti.

La frequenza delle reazioni elencate di seguito è basata sui tassi di segnalazione spontanea per il vaccino in esame e per altri vaccini meningococcici gruppo C coniugati, ed è stata calcolata dividendo il numero dei casi segnalati per il numero totale delle dosi distribuite.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: Linfadenopatia, anafilassi incluso lo shock anafilattico, reazioni di ipersensibilità, tra cui broncospasmo, edema della faccia e angioedema.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: Vertigini, convulsioni, tra cui convulsioni di tipo febbrile, svenimenti, ipoestesia e parestesia, ipotonia.!

Sono stati riferiti casi molto rari di attacchi convulsivi a seguito di vaccinazione con Menjugate; in genere i soggetti sono guariti rapidamente. È possibile che alcuni degli attacchi convulsivi riferiti siano stati in realtà degli svenimenti. Il tasso di segnalazione di attacchi convulsivi era inferiore al tasso di epilessia osservato nella popolazione infantile. Nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia gli attacchi convulsivi erano generalmente associati a febbre ed erano probabilmente convulsioni febbrili.

Sono stati riferiti casi molto rari di disturbi della vista e fenomeni di fotofobia solitamente associati ad altri sintomi neurologici come cefalea e vertigini, a seguito di somministrazione di vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Apnea in bambini molto prematuri (settimane di gestazione  $\leq 28$ ) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro: Nausea, vomito e diarrea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto raro: Eruzioni cutanee, orticaria, prurito, porpora, eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto raro: Mialgia e artralgia.

#### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto raro: Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

È stata riportata la recidiva della sindrome nefrotica in associazione a vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.10 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Menjugate. Poiché ogni iniezione corrisponde ad una singola dose di 0,5 ml, è poco probabile che venga somministrata una dose superiore.

### 15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH07.

##### Immunogenicità

Non sono stati eseguiti studi clinici prospettici di efficacia.

Il test siero battericida (BCA) riportato di seguito ha usato siero umano come fonte per il complemento. I risultati del test siero battericida (BCA) ottenuti con il siero umano come fonte di complemento non sono direttamente confrontabili con quelli ottenuti con i sieri di coniglio come fonte di complemento.

I dati derivanti dalla somministrazione di una scheda di vaccinazione primaria basata su due dosi sono disponibili in uno studio clinico che confronta una scheda di vaccinazione a 2, 3, 4 mesi con una scheda di vaccinazione a 2,4 mesi in 241 lattanti e bambini nella prima infanzia. Un mese dopo il completamento delle vaccinazioni primarie quasi tutti i soggetti hanno ottenuto titoli battericidi (hBCA)  $\geq 1:8$  (100% e 98% nei rispettivi gruppi). 28 giorni dopo la somministrazione a 12 mesi di età, di una dose challenge di vaccino MenC non coniugato, tutti i 50 soggetti immunizzati con tre dosi e 54/56 (96%) immunizzati con due dosi hanno raggiunto titoli (hBCA)  $\geq 1:8$ .

Negli studi clinici, rispetto ai vaccini meningococcici non coniugati di tipo polisaccaridico autorizzati, la risposta immunitaria indotta da Menjugate è risultata superiore nei bambini fino ai due anni, nei bambini più grandi e negli adolescenti, mentre è stata comparabile negli adulti (vedi tabella). Inoltre, a differenza dei vaccini polisaccaridici non coniugati, Menjugate induce memoria immunologica dopo la vaccinazione, sebbene la durata della protezione non sia stata ancora stabilita.

Non ci sono dati per gli adulti sopra i 65 anni.

Confronto delle percentuali dei soggetti con un titolo sierico battericida antimeningococco C $\geq 1:8$ (complemento umano) il mese successivo alla prima immunizzazione con Menjugate o con un vaccino polisaccaridico meningococcico non coniugato divise per gruppi di età al momento dell'arruolamento.								
	Età 1-2 anni		Età 3-5 anni		Età 11-17 anni		Età 18-64 anni	
	Menjugate n=237	MenPS(1) n=153	Menjugate n=80	MenPS(1) n=80	Menjugate n=90	MenPS(2) n=90	Menjugate n=136	MenPS(2) n=130
BCA % $\geq 1:8$ (95% CI) Human Complement	78% (72-83)	19% (13-26)	79% (68-87)	28% (18-39)	84% (75-91)	68% (57-77)	90% (84-95)	88% (82-93)

MenPS = vaccino polisaccaridico non coniugato attualmente in commercio

(1) = gruppo A, C W-135 e Y, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

(2) = gruppo A e C, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacodinamici con Menjugate.

### Controllo post-marketing successivo alla campagna di vaccinazione nel Regno Unito.

Le valutazioni di efficacia del vaccino successive al programma di vaccinazione routinaria nel Regno Unito (prevedeva l'uso di diverse quantità dei tre vaccini anti-meningococcici coniugati del gruppo C) nel periodo dalla introduzione dei vaccini a fine 1999 fino al Marzo 2004, hanno dimostrato la necessità di una dose di richiamo dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria (tre dosi somministrate a 2,3 e 4 mesi di età). Entro un anno dalla fine della vaccinazione primaria, l'efficacia del vaccino in una coorte di bambini sotto l'anno di età è stata stimata del 93% (95% con intervallo di confidenza 67, 99). Comunque, dopo più di un anno dalla fine della vaccinazione primaria, si evidenziava chiaramente un calo della protezione. Fino al 2007 le stime dell'efficacia vaccinale nelle coorti di età compresa tra 1 e 18 anni che avevano ricevuto una singola dose di vaccino meningococcico coniugato di gruppo C durante il programma iniziale di vaccinazione nel Regno Unito erano comprese tra l'83 ed il 100%. I dati non mostrano un decadimento significativo dell'efficacia in queste coorti di età quando si paragonano periodi di tempo inferiori, uguali o superiori ad un anno dalla vaccinazione.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacocinetici con Menjugate.

### **15.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva (studi embriofetali).

## **16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Flaconcino contenente MenC coniugato con CRM197

- Mannitolo
- Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
- Disodio fosfato-eptaidrato

#### Siringa contenente idrossido di alluminio

- Cloruro di sodio
- Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **16.3. Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere usato immediatamente.

I due componenti del prodotto possono avere date di scadenza diverse. La confezione esterna indica la data di scadenza più breve tra le due e quest'ultima è la data di scadenza da rispettare. La confezione esterna e TUTTO il relativo contenuto devono essere eliminati alla data di scadenza riportata sulla confezione esterna.

#### **16.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare. Conservare il flaconcino e la siringa nella scatola esterna per proteggerli dalla luce.

#### **16.5. Natura e contenuto del contenitore**

Menjugate si presenta come un kit composto da un flaconcino di polvere (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) e 0,6 ml di solvente in una siringa (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) ed un cappuccio (gomma clorobutilica o gomma butadiene-stirene) – confezioni da 1, 5 e 10 dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **16.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il vaccino liofilizzato deve essere ricostituito con il solvente liquido a base di idrossido di alluminio.

Agitare delicatamente la siringa contenente il solvente a base di idrossido di alluminio. Togliere il cappuccio dalla siringa ed inserire un ago adatto. Usare tutto il contenuto della siringa (0,6 ml di sospensione) per ricostituire il vaccino meningococcico di gruppo C coniugato contenuto nel flaconcino.

Agitare delicatamente il flaconcino di liquido ricostituito finché il vaccino non sia stato completamente dissolto (ciò assicurerà il legame dell'antigene all'adiuvante).

Facendo attenzione a non estrarre completamente il pistone dalla siringa, prelevare con la siringa tutto il contenuto del flaconcino contenente il vaccino ricostituito.

Nota bene: è normale che una piccola quantità di prodotto ricostituito rimanga nel flaconcino dopo il prelievo. Prima di iniettare il vaccino fare attenzione che non siano presenti bolle d'aria nella siringa.

Dopo la ricostituzione, il vaccino si presenta come una sospensione leggermente opaca, incolore o leggermente gialla, priva di particelle estranee visibili. Nel caso che vengano osservate delle particelle estranee o che l'aspetto del vaccino ricostituito sia diverso da quello descritto, eliminare il vaccino.

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

### **17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia.

### **18. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 035436043: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 1 kit con 1 flaconcino di polvere + 1 siringa di solvente monodose

AIC n. 035436056: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 1 kit con 5 flaconcini di polvere + 5 siringhe di solvente monodose

AIC n. 035436068: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 1 kit con 10 flaconcini di polvere + 10 siringhe di solvente monodose

**19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE:**

Data della prima autorizzazione: 6 dicembre 2006

Data del rinnovo più recente: 1 marzo 2010

**20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 21. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MENJUGATE 10 microgrammi polvere e solvente per sospensione iniettabile.  
Vaccino meningococcico gruppo C coniugato.

### 22. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml di vaccino ricostituito) contiene:

Oligosaccaride di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C (ceppo 11): coniugato con	10 microgrammi
Proteina <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM-197 <sup>1</sup> : adsorbito su idrossido di alluminio	da 12,5 a 25,0 microgrammi da 0,3 a 0,4 mg Al <sup>3+</sup>

<sup>1</sup>CRM197 (Cross Reacting Material 197)

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

### 23. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Polvere (flaconcino): da bianco a biancastro  
Sospensione (flaconcino): bianco opalescente

### 24. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva dei bambini a partire dai 2 mesi di età, degli adolescenti e degli adulti, per la prevenzione della malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo C.  
L'utilizzo di Menjugate deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

##### Immunizzazione primaria

Bambini da 2 mesi di età fino a 12 mesi: due dosi, da 0,5 ml ciascuna, che devono essere somministrate con un intervallo di almeno due mesi tra le dosi (vedere paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

Bambini sopra i 12 mesi: una dose singola da 0,5 ml.

La sicurezza e l'efficacia di Menjugate nei bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

### Dose di richiamo

Si raccomanda di somministrare una dose di richiamo nei bambini dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria. Il tempo di somministrazione di questa dose deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Informazioni sulla risposta alla dose di richiamo e sulla contemporanea somministrazione con altri vaccini pediatrici sono fornite rispettivamente nei paragrafi 5.1 e 4.5.

La necessità di una dose di richiamo in soggetti già immunizzati con una singola dose (ovvero soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi al momento della prima immunizzazione) non è stata ancora accertata (vedere paragrafo 5.1).

### *Adolescenti e adulti*

Menjugate deve essere somministrato come dose singola da 0,5 ml per iniezione.

### *Anziani*

Non esistono dati su adulti con età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati disponibili sull'utilizzo di differenti vaccini anti meningococcici coniugati del gruppo C nell'ambito della vaccinazione primaria o per la dose di richiamo. Se possibile, deve essere utilizzato sempre lo stesso vaccino.

### Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare. Il vaccino (0,5 ml) è stato formulato per la somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia e nella regione deltoidea nei bambini di età superiore, negli adolescenti e negli adulti.

### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica. Menjugate non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri vaccini. In caso di somministrazione di più vaccini, le iniezioni devono essere eseguite in siti diversi (vedere paragrafo 4.5).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **24.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, inclusa l'anatossina difterica.

Soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Menjugate.

Come per gli altri vaccini, la somministrazione di Menjugate deve essere posticipata nei soggetti con una malattia febbrile acuta grave.

### **24.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di iniettare qualsiasi vaccino, chi lo somministra deve adottare tutte le precauzioni opportune per prevenire reazioni allergiche o di altro tipo. Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Prima della somministrazione di qualsiasi dose di Menjugate, si devono chiedere al genitore o a chi ne fa le veci informazioni sulla anamnesi personale, sulla anamnesi familiare e sulle recenti condizioni di salute del soggetto, incluse le precedenti vaccinazioni, le attuali condizioni di salute e qualsiasi reazione avversa che si sia verificata a seguito di precedenti immunizzazioni.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, comprese reazioni vaso-vagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla iniezione con ago (vedere paragrafo 4.8). È importante mettere in atto procedure adeguate per evitare lesioni da svenimento.

I vantaggi della vaccinazione con il vaccino meningococcico di gruppo C coniugato devono essere rivisti sulla base dell'incidenza di infezioni causate da *N. meningitidis* gruppo C in una determinata popolazione prima dell'attuazione di un'estesa campagna di immunizzazione.

Menjugate non protegge contro le infezioni meningococciche causate da tutti gli altri tipi di batteri meningococcici (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, o Z, compresi i non tipizzati). Non è possibile garantire la protezione completa contro le infezioni causate dal meningococcico di gruppo C.

Non sono ancora disponibili dati sull'utilizzazione del vaccino per il controllo dell'insorgenza della malattia dopo esposizione.

Nei soggetti che presentano un'insufficiente produzione anticorpale, la vaccinazione può non conferire una risposta di anticorpi protettivi adeguata. Anche se l'infezione da HIV non costituisce una controindicazione, Menjugate non è stato specificamente valutato in soggetti immunocompromessi. I soggetti con deficit del complemento o con asplenia funzionale o anatomica possono avere una risposta immunologica ai vaccini meningococcici di gruppo C coniugati; tuttavia il grado di protezione che può essere ottenuto non è noto.

Benché siano stati riferiti sintomi di meningismo, come dolore/irrigidimento del collo o fotofobia, non c'è alcuna evidenza che il vaccino possa causare la meningite da meningococco C. Deve perciò essere mantenuta la sorveglianza medica per la possibilità di meningite concomitante.

I vaccini coniugati contenenti CRM-197 non devono essere considerati come agenti immunizzanti contro la difterite. Non si deve pertanto apportare alcuna modifica al programma di somministrazione di vaccini contenenti anatossina difterica.

In caso di infezioni acute o malattie febbrili, posticipare la somministrazione di Menjugate, a meno che a giudizio del medico tale rinvio comporti rischi maggiori. Afezioni minori senza rialzo febbrile, come leggere infezioni dell'apparato respiratorio superiore, non sono in genere motivo sufficiente per posticipare l'immunizzazione.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in bambini molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione, particolarmente per i bambini con una precedente storia di immaturità respiratoria.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di bambini è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica.

Menjugate non è stato valutato in soggetti affetti da trombocitopenia o con disturbi emorragici. Nei soggetti a rischio di emorragia a seguito di iniezioni intramuscolari, è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

I genitori devono essere informati sul programma di immunizzazione per questo vaccino. Informare i genitori o chi ne fa le veci di prendere le necessarie precauzioni, come l'uso di antipiretici, e sottolineare l'importanza di segnalare qualsiasi reazione avversa.

## **Non ci sono dati per gli adulti di età pari o superiore a 65 anni.**

### **24.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

In caso debbano essere somministrati due o più vaccini contemporaneamente, devono essere somministrati in siti di iniezione diversi, preferibilmente in braccia o gambe diverse.

La somministrazione di Menjugate contemporaneamente (ma, per vaccini iniettabili, in siti diversi di iniezione) ai seguenti vaccini, negli studi clinici non ha ridotto la risposta immunologica verso nessuno di questi antigeni:

- Polio (vaccino della poliomelite inattivato [IPV] e orale [OPV]);
- Tossoidi della Difterite [D] e del Tetano [T] da soli o combinati con la Pertosse cellulare [wP] o acellulare [aP];
- Vaccino coniugato dell'*Haemophilus influenzae* tipo b [Hib];
- Vaccino dell'Epatite B [HBV] somministrato da solo o in concomitanza con vaccini combinati contro D, T, Hib, IPV e aP;
- Vaccino combinato contro il morbillo, parotite e rosolia;
- Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar). Nei bambini di circa 2, 4.5 e 6.5 mesi di età media, sono stati valutati gli effetti sulla risposta immunitaria della somministrazione contemporanea di Menjugate con il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar) e un vaccino esavalente [DTaP-HBV-IPV-Hib]. Non è stata valutata una possibile interferenza immunitaria con altre schede di vaccinazione primaria.

Tra gli studi clinici effettuati sono state osservate piccole variazioni delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT); tuttavia, non è stata stabilita l'eventuale a rilevanza clinica di queste osservazioni.

In alcuni studi con vaccini diversi, la somministrazione concomitante di vaccini coniugati anti meningococcici del gruppo C con combinazioni contenenti componenti della aP (con o senza IPV, antigene di superficie dell'epatite B o vaccini coniugati per l'Hib) ha mostrato dei valori delle medie geometriche dei titoli di attività sierica battericida (SBA) inferiori rispetto alla somministrazione separata o contemporanea con il vaccino della pertosse cellulare. Le proporzioni che raggiungono titoli di attività sierica battericida di almeno 1:8 o 1:128 non sono influenzate. Al momento non sono note le potenziali implicazioni di queste osservazioni sulla durata della protezione.

### **24.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di questo vaccino nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti nei conigli a diversi stadi di gestazione non hanno riportato rischi per il feto a seguito di somministrazione di Menjugate. Tuttavia, considerando la gravità di una infezione meningococcica del gruppo C, la gravidanza non deve escludere la vaccinazione quando il rischio di esposizione è chiaramente definito.

### Allattamento

Non ci sono dati sulla sicurezza dell'uso del vaccino durante l'allattamento. Prima di decidere se effettuare l'immunizzazione durante l'allattamento deve essere valutato il rapporto beneficio-rischio.

### Fertilità

Non è stata valutata la compromissione della fertilità in studi sull'uomo o sugli animali.

## **24.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Raramente sono state riportate vertigini dopo la vaccinazione. Questo può temporaneamente influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

## **24.8. Effetti indesiderati**

### Tabella delle reazioni avverse

In ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

**Molto comune ( $\geq 1/10$ )**

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

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

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

**Molto raro: ( $< 1/10.000$ )**

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

### Reazioni avverse rilevate durante gli studi clinici

Le reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse sono state registrate il giorno della vaccinazione e nei giorni seguenti, per almeno 3 giorni e fino ad un massimo di 6. La maggior parte delle reazioni erano auto-limitanti e si risolvevano successivamente nel periodo di osservazione.

In tutti i gruppi di età le reazioni al sito di iniezione (tra cui rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore) erano molto comuni (variando da 1 caso su 3 nei bambini più grandi a 1 caso su 10 bambini in età prescolare). Comunque tali reazioni non avevano di solito rilevanza clinica. Il rossore o il gonfiore di almeno 3 cm e una dolorabilità tale da interferire con il movimento per più di 48 ore, quando valutati, sono stati poco frequenti.

Febbre con temperatura di almeno 38,0°C è comune (variando da 1 caso su 20 nei lattanti e bambini fino ai due anni a 1 caso su 10 bambini in età prescolare) ma, in genere la temperatura non supera i 39,1°C soprattutto nei gruppi di età maggiore.

Dopo la vaccinazione nei lattanti, nei bambini nella prima infanzia e nei bambini fino ai 2 anni sono stati comunemente riportati sintomi quali pianto e vomito (bambini fino ai due anni). Sintomi molto comuni dopo la vaccinazione sono stati: irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno, inappetenza, diarrea e vomito (lattanti e bambini nella prima infanzia).. Non è stato dimostrato se tali sintomi siano stati causati da Menjugate o da altri vaccini somministrati contemporaneamente, in particolare il DTP.

Le reazioni avverse molto comuni riportate includono la mialgia e l'artralgia negli adulti. La sonnolenza era comunemente riportata nei bambini più piccoli. La cefalea era molto comune nei bambini delle scuole secondarie di primo grado e comune nei bambini delle scuole primarie

#### Reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Reazioni al sito di iniezione (rossore, gonfiore e dolorabilità/dolore)

Comune: Febbre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

#### Reazioni ulteriori riportate nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia (primo anno di vita) e nei bambini piccoli (secondo anno di vita)

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Diarrea, anoressia. Vomito (nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia)

Comune: Vomito (nei bambini fino ai due anni)

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Irritabilità, sonnolenza, disturbi del sonno

Comune: Pianto

#### Reazioni ulteriori riportate nei bambini più grandi e negli adulti

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: Nausea (adulti)

##### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto comune: Mialgia e artralgia

##### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: Malessere, Cefalea (nei bambini delle scuole secondarie di primo grado)

Comune: Cefalea (nei bambini della scuola primaria)

#### Reazioni avverse rilevate durante la vigilanza Post-Marketing (per tutti i gruppi di età)

Le reazioni più comunemente riportate durante la vigilanza post-marketing includono vertigini, febbre, cefalea, nausea, vomito e svenimenti.

La frequenza delle reazioni elencate di seguito è basata sui tassi di segnalazione spontanea per il vaccino in esame e per altri vaccini meningococcici gruppo C coniugati, ed è stata calcolata dividendo il numero dei casi segnalati per il numero totale delle dosi distribuite.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: Linfadenopatia, anafilassi incluso lo shock anafilattico, reazioni di ipersensibilità, tra cui broncospasmo, edema facciale e angioedema.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: Vertigini, convulsioni, tra cui convulsioni di tipo febbrile, svenimenti, ipoestesia e parestesia, ipotonia.

Sono stati riferiti casi molto rari di attacchi convulsivi a seguito di vaccinazione con Menjugate; in genere i soggetti sono guariti rapidamente. È possibile che alcuni degli attacchi convulsivi riferiti siano stati in realtà degli svenimenti. Il tasso di segnalazione di attacchi convulsivi riferiti era inferiore al tasso di epilessia osservato nella popolazione infantile. Nei lattanti e nei bambini nella prima infanzia gli attacchi convulsivi erano generalmente associati a febbre ed erano probabilmente convulsioni febbrili.

Sono stati riferiti casi molto rari di disturbi della vista e fenomeni di fotofobia solitamente associati ad altri sintomi neurologici come cefalea e vertigini, a seguito di somministrazione di vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Apnea in bambini molto prematuri (settimane di gestazione  $\leq 28$ ) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro: Nausea, vomito e diarrea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto raro: Eruzioni cutanee, orticaria e prurito, porpora, eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto raro: Mialgia e artralgia.

#### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto raro: Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

È stata riportata la recidiva della sindrome nefrotica in associazione a vaccini coniugati meningococcici del gruppo C.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.11 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Menjugate. Poiché ogni iniezione corrisponde ad una singola dose di 0,5 ml, è poco probabile che venga somministrata una dose superiore.

## **25. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH07.

### Immunogenicità

Non sono stati eseguiti studi clinici prospettici di efficacia.

**Il test siero battericida (BCA) riportato di seguito ha usato siero umano come fonte per il complemento. I risultati del test siero battericida (BCA) ottenuti con il siero umano come fonte di complemento non sono direttamente confrontabili con quelli ottenuti con i sieri di coniglio come fonte di complemento.**

I dati derivanti dalla somministrazione di una scheda di vaccinazione primaria basata su due dosi sono disponibili in uno studio clinico che confronta una scheda di vaccinazione a 2, 3, 4 mesi con una scheda di vaccinazione a 2,4 mesi in 241 lattanti e bambini nella prima infanzia. Un mese dopo il completamento delle vaccinazioni primarie quasi tutti i soggetti hanno ottenuto titoli battericidi (hBCA)  $\geq 1:8$  (100% e 98% nei rispettivi gruppi). 28 giorni dopo la somministrazione a 12 mesi di età, di una dose challenge di vaccino MenC non coniugato, tutti i 50 soggetti immunizzati con tre dosi e 54/56 (96%) immunizzati con due dosi hanno raggiunto titoli (hBCA)  $\geq 1:8$ .

Negli studi clinici, rispetto ai vaccini meningococcici non coniugati di tipo polisaccaridico autorizzati, la risposta immunitaria indotta da Menjugate è risultata superiore nei bambini fino ai due anni, nei bambini più grandi e negli adolescenti, mentre è stata comparabile negli adulti (vedi tabella). Inoltre, a differenza dei vaccini polisaccaridici non coniugati, Menjugate induce memoria immunologica dopo la vaccinazione, sebbene la durata della protezione non sia stata ancora stabilita.

Non ci sono dati per gli adulti sopra i 65 anni.

Confronto delle percentuali dei soggetti con un titolo sierico battericida antimeningococco C $\geq 1:8$ (complemento umano) il mese successivo alla prima immunizzazione con Menjugate o con un vaccino polisaccaridico meningococcico non coniugato divise per gruppi di età al momento dell'arruolamento.								
	Età 1-2 anni		Età 3-5 anni		Età 11-17 anni		Età 18-64 anni	
	Menjugate n=237	MenPS(1) n=153	Menjugate n=80	MenPS(1) n=80	Menjugate n=90	MenPS(2) n=90	Menjugate n=136	MenPS(2) n=130
BCA % $\geq 1:8$ (95% CI)	78%	19%	79%	28%	84%	68%	90%	88%
Human Complement	(72-83)	(13-26)	(68-87)	(18-39)	(75-91)	(57-77)	(84-95)	(82-93)

MenPS = vaccino polisaccaridico non coniugato attualmente in commercio

(1) gruppo A, C W-135 e Y, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

(2) = gruppo A e C, contenente 50 $\mu$ g di gruppo C per dose.

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacodinamici con Menjugate.

### Controllo post-marketing successivo alla campagna di vaccinazione nel Regno Unito.

Le valutazioni di efficacia del vaccino successive al programma di vaccinazione routinaria nel Regno Unito (prevedeva l'uso di diverse quantità dei tre vaccini anti-meningococcici coniugati del gruppo C) nel periodo dalla introduzione dei vaccini a fine 1999 fino al Marzo 2004, hanno dimostrato la necessità di una dose di richiamo dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria (tre dosi somministrate a 2,3 e 4 mesi di età). Entro un anno dalla fine della vaccinazione primaria, l'efficacia del vaccino in una coorte di bambini sotto l'anno di età è stata stimata del 93% (95% con intervallo di confidenza 67, 99). Comunque, dopo più di un anno dalla

fine della vaccinazione primaria, si evidenziava chiaramente un calo della protezione. Fino al 2007 le stime dell'efficacia vaccinale nelle coorti di età compresa tra 1 e 18 anni che avevano ricevuto una singola dose di vaccino meningococcico coniugato di gruppo C durante il programma iniziale di vaccinazione nel Regno Unito erano comprese tra l'83 ed il 100%. I dati non mostrano un decadimento significativo dell'efficacia in queste coorti di età quando si paragonano periodi di tempo inferiori, uguali o superiori ad un anno dalla vaccinazione.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Trattandosi di un vaccino, non sono stati condotti studi farmacocinetici con Menjugate.

## 25.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva (studi embriofetali).

## 26. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### Flaconcino contenente MenC coniugato con CRM197

- Mannitolo
- Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
- Disodio fosfato-eptaidrato

#### Flaconcino contenente idrossido di alluminio

- Cloruro di sodio
- Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 26.3. Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere usato immediatamente.

I due componenti del prodotto possono avere date di scadenza diverse. La confezione esterna indica la data di scadenza più breve tra le due e quest'ultima è la data di scadenza da rispettare. La confezione esterna e TUTTO il relativo contenuto devono essere eliminati alla data di scadenza riportata sulla confezione esterna.

### 26.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare i flaconcini nella scatola esterna per proteggerli dalla luce.

## **26.5. Natura e contenuto del contenitore**

Menjugate è composto da un flaconcino di polvere (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) e 0,8 ml di solvente in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) – confezioni da 1, 5 e 10 dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **26.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il vaccino liofilizzato deve essere ricostituito con il solvente a base di idrossido di alluminio. Agitare delicatamente il flaconcino contenente il solvente a base di idrossido di alluminio. Prelevare 0,6 ml di sospensione e utilizzarla per ricostituire il vaccino meningococcico di gruppo C coniugato contenuto nell'altro flaconcino. Agitare delicatamente il flaconcino di liquido ricostituito finché il vaccino non sia stato completamente dissolto (ciò assicurerà il legame dell'antigene all'adiuvante). Utilizzando un ago nuovo di calibro idoneo, prelevare 0,5 ml di prodotto ricostituito, facendo attenzione che non si formino bolle d'aria.

Dopo la ricostituzione, il vaccino si presenta come una sospensione leggermente opaca, incolore o leggermente gialla, priva di particelle estranee visibili. Nel caso che vengano osservate delle particelle estranee o che l'aspetto del vaccino ricostituito sia diverso da quello descritto, eliminare il vaccino.

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

## **27. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia.

## **28. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 035436017: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino di solvente

AIC n. 035436029: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 5 flaconcini di polvere + 5 flaconcini di solvente

AIC n.035436031: “polvere e solvente per sospensione iniettabile” 10 flaconcini di polvere + 10 flaconcini di solvente

## **29. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 2001

Data del rinnovo più recente: 1 marzo 2010

## **30. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/05/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/05/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*