

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Meningitec*

Sospensione iniettabile

Vaccino meningococcico oligosaccaridico coniugato di gruppo C (adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Neisseria meningitidis (ceppo C11)

Oligosaccaride del Gruppo C

10 microgrammi

Coniugato alla proteina CRM₁₉₇ approssimativamente

15 microgrammi

del *Corynebacterium diphtheriae*

adsorbito su fosfato di alluminio

0.125 mg Al³⁺

Per gli eccipienti vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile. Dopo aver agitato, il vaccino si presenta come una sospensione bianca omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva di bambini a partire dai 2 mesi di età, di adolescenti e di adulti per la prevenzione della malattia invasiva provocata da *Neisseria meningitidis* del sierogruppo C.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Neonati fino a 12 mesi di età: 3 dosi, ognuna di 0,5 ml, la prima dose somministrata non prima dei 2 mesi e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi.

Bambini oltre i 12 mesi di età, adolescenti e adulti: una dose singola da 0,5 ml.

A causa di dati insufficienti, non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo (vedere paragrafo 5.1.).

Modo di somministrazione

Meningitec è somministrato mediante iniezione intramuscolare; nei neonati preferibilmente nella zona anterolaterale della coscia, e nel muscolo deltoide nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti. Meningitec non deve essere iniettato nell'area dei glutei.

Bisogna evitare di effettuare l'iniezione all'interno o nelle vicinanze di nervi o vasi sanguigni.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intradermica, sottocutanea o endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Devono essere individuati siti di iniezione differenti nel caso vengano somministrati più vaccini (vedere paragrafo 4.5). Questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

4.3. Controindicazioni

- Persone con ipersensibilità verso un qualsiasi componente del vaccino.
- Persone che hanno mostrato segni di ipersensibilità verso vaccini contenenti il tossoide difterico o la proteina tossinica difterica non tossica.
- Persone che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Meningitec.
- Persone affette da malattia febbrile acuta grave. Come per gli altri vaccini, in queste persone la somministrazione di Meningitec deve essere rimandata.

4.4. Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un trattamento ed un controllo medico appropriati devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattoide/anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Il tappo del flaconcino contiene gomma naturale essiccata. Questo può determinare reazioni di ipersensibilità se maneggiato durante la somministrazione del vaccino da personale sanitario che ha precedenti di allergia al lattice. Inoltre, reazioni di ipersensibilità possono verificarsi nei vaccinati con precedenti di allergia al lattice.

Meningitec proteggerà solamente contro la *Neisseria meningitidis* di gruppo C e potrebbe non prevenire completamente la malattia meningococcica di gruppo C. Non proteggerà verso altri gruppi di *Neisseria meningitidis* o altri microrganismi che provocano meningite o setticemia.

Nel caso di petecchie e/o porpora verificatesi a seguito di vaccinazione (vedere paragrafo 4.8), l'eziologia deve essere accuratamente investigata. Devono essere prese in considerazione sia cause infettive che non infettive.

Nonostante siano stati riportati sintomi di meningismo come dolorabilità del collo/rigidità o fotofobia, non sono state riportate evidenze che il vaccino provochi la meningite da meningococco di gruppo C. Bisogna sempre stare attenti, comunque, alla possibilità che insorga una meningite co-incidentale.

Deve essere considerato il rischio di malattia da *Neisseria meningitidis* del sierogruppo C in una data popolazione e i benefici evidenti di una immunizzazione prima dell'istituzione di un programma di immunizzazione su vasta scala.

Non sono disponibili dati circa la validità del vaccino nel controllo di una epidemia.

La sicurezza e l'immunogenicità nei neonati al di sotto dei 2 mesi di età non sono stabilite (vedere paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

Esistono dati limitati sulla sicurezza ed immunogenicità del vaccino nella popolazione adulta, e non vi sono dati relativi per gli adulti di 65 anni ed oltre (vedere paragrafo 5.1).

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Meningitec in soggetti immunodeficienti.

Negli individui con risposta immunitaria alterata (sia dovuta a terapia immunosoppressiva, a difetto genetico, ad infezione da virus della immunodeficienza umana (HIV), sia dovuta ad altre cause) la risposta immunitaria attesa verso i vaccini meningococcici coniugati del sierogruppo C potrebbe non essere ottenuta. Le implicazioni circa il grado di protezione effettivo contro le infezioni non sono note, poiché questo dipende anche dal fatto che il vaccino abbia determinato una risposta con memoria immunologica.

In individui con deficit di complemento ed individui con asplenia funzionale o anatomica, potrebbe innescarsi una risposta immunitaria ai vaccini coniugati meningococcici di gruppo C; pertanto il grado di protezione che verrebbe ottenuto è sconosciuto.

Come con qualsiasi iniezione intramuscolare, il vaccino deve essere somministrato con cautela a pazienti trombocitopenici o affetti da qualsiasi disordine della coagulazione od a coloro che sono sottoposti a terapia anticoagulante.

L'immunizzazione con questo vaccino non sostituisce l'ordinaria vaccinazione antidifterica.

Meningitec NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO IN NESSUN CASO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Meningitec non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa. Se si sta somministrando più di un vaccino devono essere utilizzati siti di iniezione separati.

Negli studi clinici, la somministrazione contemporanea di Meningitec (ma utilizzando siti di iniezione differenti per ogni vaccino iniettato) con i seguenti vaccini, non ha ridotto la risposta immunologica di nessuno di questi altri antigeni: vaccino Orale antipolio (**OPV**); vaccino antipolio Inattivato (**IPV**); vaccino dell'Epatite B (**HBV**); vaccino anti-Tetano e anti-Difterite da soli (**T o D**), in combinazione (**DT o dT**), o in combinazione con vaccino anti-Pertosse acellulare o a cellule intere (**DTwP o DTaP**); vaccino per l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib da solo o in combinazione con altri antigeni) o vaccini anti-rosolia–morbillo–parotite combinati (**MPR**).

Studi appropriati hanno evidenziato piccole variazioni nella media geometrica delle concentrazioni anticorpali (GMC) o nei titoli (GMT); comunque, la significatività clinica di tali osservazioni, se presente, non è stata stabilita.

I dati che supportano la somministrazione concomitante di Meningitec con il vaccino antipertosse acellulare (cioè DtaP) o con il vaccino inattivato antipolio (IPV) derivano da studi nei quali dei soggetti hanno ricevuto o Meningitec o lo stesso sierogruppo

meningococcico C coniugato come in Meningitec combinato con un vaccino pneumococcico coniugato sperimentale.

I dati relativi alla somministrazione concomitante del vaccino meningococcico coniugato di gruppo C con il vaccino pneumococcico epta-valente coniugato (Prevenar) non sono disponibili. Comunque, i dati relativi ad una combinazione sperimentale di un vaccino pneumococcico coniugato enna-valente contenente lo stesso antigene meningococcico coniugato sierogruppo C di Meningitec e gli stessi 7 sierotipi di Prevenar più altri due sierotipi, 1 e 5, (entrambi coniugati alla tossina difterica CMR₁₉₇) non hanno mostrato alcuna variazione clinica rilevante nella risposta anticorpale ad ognuno dei singoli antigeni.

Differenti vaccini iniettabili devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di questo vaccino in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti in gravidanza, nello sviluppo embrionale/fetale, nel parto e nello sviluppo post-natale. Il rischio potenziale negli esseri umani è sconosciuto.

Non di meno, considerando la gravità della malattia da meningococco di gruppo C, la gravidanza non deve escludere la vaccinazione quando il rischio all'esposizione è chiaramente definito.

Per i dati pre-clinici vedere paragrafo 5.3

Allattamento

Il rapporto rischio-beneficio deve essere preso in esame prima della decisione di effettuare la vaccinazione durante l'allattamento.

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

Alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 (Effetti indesiderati) quali capogiri e sonnolenza possono influenzare la capacità di guidare ed usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nota: le descrizioni seguenti sulla frequenza sono così definite: Molto comuni ($\geq 10\%$); Comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Non comuni ($\geq 0.1\%$ e $< 1\%$); Rare ($\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$); Molto rare ($< 0.01\%$).

Reazioni avverse evidenziate negli studi clinici

Reazioni avverse evidenziate in gruppi di pazienti di tutte le età sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse sono state raccolte dal giorno della vaccinazione e per i tre giorni successivi. La maggior parte delle reazioni erano auto-limitanti e si risolvevano entro il periodo di follow-up.

In tutti i gruppi di età le reazioni nel sito di iniezione (comprendenti eritema, gonfiore e dolorabilità al tatto/dolore) sono state molto comuni. Comunque queste non sono state di solito clinicamente significative. Sono stati poco frequenti l'eritema o il gonfiore di almeno 3 cm e la dolorabilità al tatto che abbia interferito con il movimento per più di 48 ore, ove studiati. Dolorabilità temporanea al tatto nel sito di iniezione è stata riportata nel 70% degli adulti durante gli studi clinici.

La febbre di almeno 38,0°C è stata comune nei neonati e nei bambini ai primi passi e molto comune nei bambini in età pre-scolare ma di solito non ha superato 39,1 °C, in modo particolare nei gruppi di età superiore.

Nei neonati e nei bambini ai primi passi dopo la vaccinazione è stato comune il pianto, mentre sono stati molto comuni sonnolenza, disturbi del sonno, anoressia, diarrea e vomito. L'irritabilità è stata molto comune nei neonati e nei bambini ai primi passi e comune nei bambini di età compresa tra 3,5 e 6 anni. Non c'è evidenza che questi sintomi fossero legati a Meningitec piuttosto che a vaccini somministrati contemporaneamente, in modo particolare DTP.

In studi clinici che valutavano programmi di tre dosi (2, 3 e 4 mesi o 2, 4 e 6 mesi) nei neonati, la frequenza di eventi avversi non aumentava con dosi successive ad eccezione della febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Tuttavia, si deve considerare che in questi studi ai neonati venivano somministrati altri vaccini concomitantemente con Meningitec.

La mialgia è stata comune negli adulti. La sonnolenza è stata comunemente riportata nei bambini di età compresa tra 3,5 e 6 anni e negli adulti. La cefalea è stata comune nei bambini di età compresa tra 3,5 e 6 anni e molto comune negli adulti.

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

Disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione:

Molto comuni: Reazioni al sito di iniezione [es. eritema, gonfiore, dolore (sensibilità)]

Comuni: Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Altre reazioni riscontrate nei neonati (primo anno di vita) e nei bambini ai primi passi (secondo anno di vita) sono illustrate di seguito.

Disturbi Metabolici e Nutrizionali:

Molto comuni: anoressia

Disturbi psichiatrici:

Molto comuni: irritabilità

Comuni: pianto

Disturbi del Sistema nervoso:

Molto comuni: sonnolenza, disturbi del sonno

Disturbi gastrointestinali:

Molto comuni: vomito, diarrea.

Altre reazioni riportate in gruppi di età più avanzata inclusi gli adulti (dai 4 ai 60 anni):

Disturbi psichiatrici:

Comuni: Irritabilità (bambini di età compresa tra 3.5 e 6 anni)

Disturbi del Sistema nervoso:

Molto comuni: Cefalea (adulti)

Comuni: sonnolenza, cefalea (bambini di età compresa tra 3.5 e 6 anni)

Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e osseo:

Comuni: mialgia (adulti)

Reazioni avverse riportate dalla farmacovigilanza dopo l'immissione in commercio (per tutti i gruppi di età)

Queste frequenze si basano sui dati percentuali ricavati dai rapporti spontanei e sono state calcolate utilizzando il numero dei rapporti ed il numero delle dosi distribuite.

Disturbi del sistema Linfatico ed Ematico:

Molto rari: Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario:

Molto rari: reazioni anafilattiche/anafilattoidi che includono shock, reazioni di ipersensibilità comprendenti broncospasmo, edema facciale ed angioedema.

Disturbi del sistema nervoso:

Molto rari: capogiri, svenimenti, attacchi epilettici (convulsioni) compresi quelli febbrili ed attacchi epilettici in pazienti con preesistenti disordini epilettici, ipoestesia/parestesia ed ipotonia.

Ci sono stati rarissimi episodi di attacchi epilettici in seguito alla vaccinazione con Meningitec; i pazienti hanno di solito recuperato rapidamente. Alcuni degli attacchi epilettici riportati possono essere stati svenimenti. La percentuale di attacchi epilettici nota era al di sotto della percentuale dei casi di epilessia nei bambini. Nei neonati gli attacchi epilettici erano associati di solito a febbre e probabilmente si trattava di convulsioni febbrili.

Disturbi gastrointestinali:

Molto rari: vomito, nausea, dolore addominale

Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari: rash, orticaria, prurito, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson

Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e osseo:

Molto rari: artralgia

Molto raramente sono state riportate a seguito di immunizzazione petecchie e/o porpora (vedere anche paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con Meningitec, inclusi casi di somministrazione di dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate per una singola seduta, casi di dosi successive somministrate rispetto alla dose precedente in tempi

più ravvicinati di quanto raccomandato e casi nei quali è stato superato il numero totale di dosi raccomandate. La maggioranza degli individui sono stati asintomatici. In generale, le reazioni avverse riportate con il sovradosaggio sono state riportate anche con una dose singola raccomandata di Meningitec.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: *vaccini Meningococcici*; codice ATC: *J07AH*

Immunogenicità

Non sono stati eseguiti studi prospettici sull'efficacia.

Le correlazioni sierologiche per definire il grado di protezione dei vaccini Meningococcici coniugati di tipo C non sono ancora state stabilite e sono in fase di studio.

La determinazione dell'attività battericida sierica (SBA) citata nel testo riportato di seguito, utilizzava un siero di coniglio come fonte del complemento.

Vaccinazione primaria nei neonati

Dal 98% al 100% dei neonati ai quali è stato somministrato Meningitec con uno schema posologico a 2, 3, 4 mesi (N=282) o a 2, 4 e 6 mesi (N=30) ha sviluppato titoli sierici anticorpali battericidi (SBA) di almeno 1/8 un mese dopo la terza dose.

Sedici neonati su 17 che hanno ricevuto la dose di attacco di un vaccino polisaccaridico meningococcico un anno dopo la serie primaria a 2, 3 e 4 mesi, hanno risposto con titoli SBA $\geq 1/8$.

Dose di richiamo in bambini ai primi passi

Una dose di richiamo nel secondo anno di vita induce una risposta anamnestic. Tutti i 49 bambini ai primi passi che hanno ricevuto la dose di richiamo (seguendo un programma per l'infanzia a 2,4,6 mesi) sviluppa titoli SBA di almeno 1/8. Comunque non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo. Tutto ciò è sottoposto a valutazione.

Immunogenicità di una singola dose primaria nei bambini ai primi passi

Il 91% di 75 bambini di 13 mesi di età, ha sviluppato titoli SBA $\geq 1/8$ e l'89% di questi 75 soggetti ha mostrato un aumento di quattro volte rispetto al titolo anticorpale della pre-vaccinazione, dopo aver ricevuto una dose singola di Meningitec.

Immunogenicità di una singola dose primaria negli adulti

Tutti i 15 adulti tra i 18-60 anni che hanno ricevuto una singola dose di Meningitec, hanno sviluppato titoli SBA $\geq 1/8$ ed un aumento di quattro volte nel titolo anticorpale.

Non vi sono dati per gli adulti dai 65 anni di età ed oltre.

Monitoraggio post-marketing in seguito ad una campagna di immunizzazione in Inghilterra

Un monitoraggio post-marketing condotto dal *Public Health Laboratory Service* in Inghilterra ha analizzato l'efficacia nei bambini ai primi passi e in adolescenti tra i 15

e i 17 anni dopo l'introduzione di tre vaccini meningococcici coniugati di gruppo C in Inghilterra. 16 mesi dopo l'inizio del programma di immunizzazione l'efficacia preliminare valutata ha dimostrato che l'efficacia a breve termine era del 88% per i bambini ai primi passi (95% CI: 67%-95%), e del 92% in adolescenti tra i 15 e i 17 anni (95% CI: 85% - 99%).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche per i vaccini.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Topi femmina sono stati immunizzati per via intramuscolare con il vaccino meningococcico coniugato di tipo C mediante una dose doppia rispetto la dose clinica, sia prima dell'accoppiamento che durante il periodo di gestazione. E' stato effettuato un esame autoptico macroscopico degli organi interni in ciascun topo. Tutti i topi erano sopravvissuti sia ad un parto naturale che ad un taglio cesareo. Non erano presenti segni clinici avversi in nessun topo e nessun parametro preso in considerazione era stato alterato dalla somministrazione del vaccino, sia nei topi adulti che nei feti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Meningitec non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali nella stessa siringa.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8 °C (in frigorifero).
Non congelare. Gettare il vaccino nel caso sia stato congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sospensione da 0,5 ml in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica).
Confezioni da 1 e da 10 flaconcini senza siringa/aghi. Confezione da 1 flaconcino con una siringa e 2 aghi (1 per l'aspirazione, 1 per l'iniezione).

Non tutte le confezioni potrebbero essere poste in commercio.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Dopo la conservazione, si può osservare un precipitato bianco ed un surnatante limpido. Il vaccino deve essere agitato bene in modo da ottenere una sospensione omogenea bianca e deve essere esaminato visivamente per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico prima della somministrazione. Se si verificasse una delle due eventualità, o se il vaccino fosse stato congelato, gettare via il vaccino. Il vaccino deve essere somministrato immediatamente dopo essere stato aspirato nella siringa. Ciascun prodotto inutilizzato o materiale di rifiuto deve essere trattato in accordo alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wyeth Lederle S.p.A. - Via Nettunense 90 - 04011 APRILIA (LT)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino da 0,5 ml	AIC 035438011/M
10 flaconcini da 0,5 ml	AIC 035438023/M
1 flaconcino sospensione iniettabile con 1 siringa e due aghi da 0,5 ml	AIC 035438035/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE\RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2001

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2005

* Marchio commerciale