

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Menitorix, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Szczepionka przeciw *Haemophilus* typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt zawiera 75 mikromoli sodu na dawkę (patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Patrz również punkt 4.4.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Stosowanie szczepionki Menitorix powinno być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

#### Szczepienie pierwotne u niemowląt

Dostępne są alternatywne schematy szczepień niemowląt szczepionką Menitorix:

#### *Trzydawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w wieku od 2 do 12 miesięcy z zachowaniem co najmniej 1 miesiąca odstępu między dawkami (patrz punkt 5.1).

#### *Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w wieku od 3 do 12 miesięcy z zachowaniem co najmniej 2 miesięcy odstępu między dawkami (patrz punkt 5.1).

#### *Wcześnieiki (urodzone po 25-36 tygodniach ciąży)*

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w wieku od 2 do 12 miesięcy z zachowaniem co najmniej 2 miesięcy odstępu między dawkami (patrz punkt 5.1).

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

#### Szczepienie przypominające:

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

Jedna (0,5 ml) dawka szczepionki Menitorix może być podana jako szczepienie przypominające u dzieci, które ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia pierwotnego wykonanego szczepionką Menitorix lub inną skoniugowaną szczepionką przeciwko Hib i MenC (patrz punkt 5.1). Dawkę przypominającą szczepionki Menitorix należy podać przed ukończeniem 2. roku życia. Dawkę przypominającą należy podać po ukończeniu przez dziecko 12 miesięcy i co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego. U dzieci, które otrzymały dwie dawki szczepienia pierwotnego, dawkę przypominającą należy podać co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu szczepienia pierwotnego.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionki Menitorix u dzieci w wieku powyżej 2 lat.

#### Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne, w tym toksoid tężcowy (patrz punkt 2), lub którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Reakcje nadwrażliwości po uprzednim podaniu szczepionki Menitorix.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

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

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Menitorix u dzieci nie poddanych wcześniej szczepieniu pierwotnemu skoniugowaną szczepionką zawierającą Hib i MenC.

Czas trwania ochrony przeciw meningokokom grupy C u osób zaszczepionych jest nieznan. Z upływem czasu obserwowano spadek odsetka osób z mianami co najmniej 1:8 rSBA-MenC (patrz punkt 5.1).

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

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

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Zaszczepienie szczepionką Menitorix nie zastępuje rutynowego szczepienia przeciwko tężcowi.

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

Rozpuszczalnik zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tak więc przyjmuje się, że jest „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

W badaniu dotyczącym cyklu szczepienia pierwotnego, szczepionkę Menitorix podawano z DTPa-HBV-IPV\* i 7 lub 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (trzy wstrzyknięcia w różne miejsca ciała). Odpowiedź na 7 lub 10 serotypów pneumokokowych uzyskana w tym badaniu była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej w grupie, która otrzymała DTPa-HBV-IPV\* jednocześnie z Hib (skoniugowanym z toksoidem tężcowym) i 7 lub 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

Dawka uzupełniająca szczepionki Menitorix może być podawana jednocześnie z 7 lub 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom lub z pierwszą dawką skojarzonej szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR). Badania kliniczne wykazały, że odpowiedź immunologiczna i profil bezpieczeństwa podawanych szczepionek pozostały niezmienione.

Nie ma danych odnośnie jednoczesnego podawania szczepionki Menitorix z pełnokomórkową szczepionką przeciw krztuścowi i doustną szczepionką przeciw polio, jednak jednoczesne podawanie pełnokomórkowej szczepionki przeciw krztuścowi i doustnej szczepionki przeciw polio z monowalentnymi, skoniugowanymi szczepionkami MenC i Hib nie powodowało interferencji.

\*szczepionki firmy GlaxoSmithKline

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń maszyn.**

Nie dotyczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Menitorix stosowano według 3-dawkowego lub 2-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego (N=2452) oraz jako jednodawkowe szczepienie przypominające (N=2190). Jednocześnie ze szczepionką Menitorix podczas szczepienia pierwotnego, podawano także szczepionkę DTPa-HBV-IPV\* (N=2077) lub DTPa-IPV\* (N=375). Podczas tych badań, działania niepożądane były zgłaszane najczęściej w ciągu 48 godzin po szczepieniu.

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

W innym badaniu klinicznym szczepionkę Menitorix podawano jako 3-dawkowe szczepienie pierwotne (w wieku 2, 4, 6 miesięcy) 163 niemowlętom urodzonym przedwcześnie (czas trwania ciąży <36 tygodni, w tym 56 niemowląt, w przypadku których czas trwania ciąży wynosił <31 tygodni) i 150 dzieciom urodzonym w terminie (czas trwania ciąży ≥36 tygodni). 154 niemowlęta urodzone przedwcześnie i 144 niemowlęta urodzone w terminie otrzymały dawkę przypominającą w wieku 16 do 18 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa i reaktogenności szczepionki Menitorix był zbliżony u niemowląt urodzonych przedwcześnie i urodzonych w terminie.

#### Lista działań niepożądanych

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

Bardzo często (≥1/10)

Często (≥1/100 do <1/10)

Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)

Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)

Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
<b>Badania kliniczne</b>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Brak apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Niezbyt często	Płacz
	Rzadko	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty
	Rzadko	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Atopowe zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka (mierzona w odbycie ≥ 38°C), Reakcje w miejscu podania (obrzęk, ból, zaczerwienienie)
	Często	Reakcje w miejscu podania (stwardnienie, guzek)
	Niezbyt często	Gorączka (mierzona w odbycie > 39°C),

	Rzadko	Złe samopoczucie
<b>Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu</b>		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje alergiczne (w tym pokrzywka i reakcje anafilaktoidalne)
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Drgawki gorączkowe, obniżenie napięcia mięśniowego, ból głowy, zawroty głowy
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Częstość nieznana	Bezdech [informacje dotyczące bezdechu u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28. tygodnia ciąży) patrz punkt 4.4]

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

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

\*szczepionki skojarzone firmy GlaxoSmithKline

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki bakteryjne, kod ATC: J07AG53

Stężenia przeciwciał przeciw Haemophilus influenzae typu b (przeciw fosforanowi polirybozorybitolu [anty-PRP]) mierzono testem immunoenzymatycznym ELISA.

Miana przeciwciał przeciw Neisseria meningitidis serogrupy C mierzono testem aktywności bakteriobójczej surowicy z użyciem króliczego dopełniacza (rSBA-MenC)

#### **Immunogenność po szczepieniu pierwotnym**

W sześciu badaniach klinicznych oceniano poziom przeciwciał miesiąc po drugiej dawce i po ukończeniu 3-dawkowego cyklu szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix, stosowaną w wieku 2, 3, 4 miesięcy lub 2, 4, 6 miesięcy u 1163 niemowląt urodzonych w terminie. Menitorix był zawsze

podawany ze skojarzonymi szczepionkami GlaxoSmithKline DTPa-IPV lub DTPa-HBV-IPV. 394 niemowlętom z tej grupy podawano także 7 lub 10-walentną szczepionkę skoniugowaną przeciw pneumokokom.

Odsetki pacjentów z mianami przeciwciał  $\geq$  wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Menitorix przedstawione są w tabelach poniżej:

Przeciwciała		2-3-4 miesiąc życia	
		Po 2 dawkach	Po 3 dawkach
Anty-PRP	N	93	702
	$\% \geq 0,15$ mikrograma/ml	96,8	100,0
	$\% \geq 1$ mikrograma/ml	76,3	98,0
	GMC (mikrograma/ml)	3,40	14,25
rSBA-MenC	N	93	688
	$\% \geq 1:8$	100,0	99,3
	$\% \geq 1:128$	98,9	94,5
	GMT	679,6	924,8

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

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

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężeń lub mian przeciwciał

Przeciwciała		2-4-6 miesiąc życia	
		Po 2 dawkach	Po 3 dawkach
Anty-PRP	N	457	453
	$\% \geq 0,15$ mikrograma/ml	94,1	99,3
	$\% \geq 1$ mikrograma/ml	67,2	96,9
rSBA-MenC	GMC (mikrograma/ml)	2,06	12,41
rSBA-MenC	N	445	368
	$\% \geq 1:8$	98,4	99,7
	$\% \geq 1:128$	90,6	97,0
	GMT	581	1735,0

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

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

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężeń lub mian przeciwciał

Dodatkowo badano immunogenność szczepionki Menitorix w badaniu klinicznym, w którym pacjenci otrzymywali dwie dawki szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix (podawaną jednocześnie z DTPa-HBV-IPV) w wieku 3 i 5 miesięcy.

Odsetki pacjentów z mianami przeciwciał  $\geq$  wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Menitorix w wieku 3-5 miesięcy były następujące:

3-5 miesiąc życia	
<b>Anty-PRP</b>	
N	325
$\% \geq 0,15$ mikrograma/ml	96,9
$\% \geq 1$ mikrograma/ml	78,8
GMC (mikrograma/ml)	4,24
<b>rSBA-MenC</b>	

N	323
% ≥1:8	99,1
% ≥1:128	82,4
GMT	466,1

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

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

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężeń lub mian przeciwciał

### Immunogenność po szczepieniu przypominającym

Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Menitorix może się różnić w zależności od szczepionki użytej w szczepieniu pierwotnym. Nie stwierdzono czy zaobserwowane różnice mają znaczenie kliniczne. Poniżej podano informacje dotyczące utrzymywania się przeciwciał po podaniu dawki przypominającej.

W pięciu badaniach klinicznych badano odpowiedź immunologiczną jeden miesiąc po szczepieniu przypominającym szczepionką Menitorix u dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepionki Menitorix, Menjugate lub Meningitec lub dwie dawki szczepionki NeisVac-C w dzieciństwie. Odpowiedź immunologiczna rSBA-MenC na dawkę przypominającą szczepionki Menitorix była słabsza po otrzymaniu trzech dawek skoniugowanej szczepionki MenC-CRM197 w dzieciństwie (Menjugate lub Meningitec) niż po otrzymaniu skoniugowanej szczepionki MenC-TT (dwie dawki szczepionki NeisVac-C lub trzy dawki szczepionki Menitorix). Należy zauważyć, że odpowiedź immunologiczna na dawkę przypominającą szczepionki Menitorix po podaniu dwóch dawek szczepionki MenC-CRM197 w dzieciństwie nie była badana i odpowiedź immunologiczna może różnić się od podanej w tabeli poniżej.

W tych badaniach klinicznych, dawka przypominająca szczepionki Menitorix była podawana oddzielnie, jednocześnie ze skojarzoną szczepionką GlaxoSmithKline DTPa-HBV-IPV lub jednocześnie z skojarzoną szczepionką GlaxoSmithKline DTPa-HBV-IPV i 7 lub 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom lub jednocześnie ze szczepionką GlaxoSmithKline przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR).

Odsetki pacjentów z mianami przeciwciał  $\geq$  wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu przypominającym szczepionką Menitorix przedstawione są w tabeli poniżej:

	<b>Historia szczepienia pierwotnego</b>			
	3 dawki szczepionki Menitorix*	3 dawki szczepionki Meningitec + Pediacel	3 dawki szczepionki Meningitec** lub Menjugate**	2 dawki szczepionki NeisVac-C**
<b>Przeciwciała anty-PRP</b>				
N	780	114	305	165
% $\geq$ 0,15 mikrograma/ml	100	100	100	100
% $\geq$ 1 mikrograma/ml	100	100	99,0	98,8
GMC (mikrogram/ml)	70,14	44,27	38,18	77,15
<b>rSBA-MenC</b>				
N	624	114	304	167
% $\geq$ 1:8	99,5	95,6	97,7	99,4



% ≥1:128	98,2	86,0	89,1	99,4
GMT	3486,4	477,9	575,1	11710,5

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub mian przeciwciał

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

\* = jednoczesne stosowanie ze szczepionką skojarzoną DTPa-IPV GlaxoSmithKline

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

W jednym badaniu klinicznym, odpowiedzi immunologiczne były oceniane miesiąc po szczepieniu przypominającym szczepionką Menitorix u dzieci, które otrzymały jako szczepienie pierwotne w wieku niemowlęcym dwie dawki szczepionki Menitorix lub zarejestrowanej skoniugowanej szczepionki meningokokowej MenC-TT.

Odpowiedź immunologiczna miesiąc po podaniu dawki przypominającej szczepionki Menitorix (kohorta ATP w zakresie immunogenności) była następująca:

	<b>Historia szczepienia pierwotnego</b>
	<b>2 dawki szczepionki Menitorix*</b>
<b>Przeciwciała anty-PRP</b>	
N	311
% ≥ 0,15 mikrograma/ml	100
% ≥ 1 mikrograma/ml	99,4
GMC (mikrogram/ml)	30,49
<b>rSBA-MenC</b>	
N	310
% ≥1:8	100
% ≥1:128	98,1
GMT	1861,8

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub mian przeciwciał

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

\* = jednoczesne stosowanie ze szczepionką zawierającą DTPa-HBV-IPV/Hib

#### Immunogenność u wcześniaków

W jednym badaniu klinicznym badano immunogenność szczepionki Menitorix u 143 niemowląt urodzonych przedwcześnie (czas trwania ciąży <36 tygodni w tym 45 niemowląt urodzonych po <31 tygodniach) i 144 niemowląt urodzonych o czasie (czas trwania ciąży ≥36 tygodni) po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego w wieku 2, 4 i 6 miesięcy. Oceniano immunogenność po podaniu dawki przypominającej w wieku 16 do 18 miesięcy u 135 niemowląt urodzonych przedwcześnie i 138 niemowląt urodzonych o czasie.

Odpowiedź immunologiczna miesiąc po zakończeniu 3-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego i miesiąc po podaniu dawki przypominającej szczepionki Menitorix była następująca (kohorta ATP w zakresie immunogenności).

	<b>Wcześniaki</b>		<b>Niemowlęta urodzone o czasie</b>	
	<b>Post-primary</b>	<b>Post-booster</b>	<b>Post-primary</b>	<b>Post-booster</b>
<b>Przeciwciała anty-PRP</b>				
N	140	132	142	134

% $\geq$ 0,15 mikrograma/ml	99,3	100	99,3	100
% $\geq$ 1 mikrograma/ml	95,0	100	94,4	100
GMC (mikrogram/ml)	10,44	50,34	10,47	54,62
<b>rSBA-MenC</b>				
N	143	133	140	137
% $\geq$ 1:8	99,3	99,2	100	99,3
% $\geq$ 1:128	94,4	98,5	97,1	99,3
GMT	1055,9	4883,1	1346,2	5288,8

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

### Utrzymywanie się przeciwciał

*Utrzymywanie się przeciwciał bez podania dawki przypominającej:*

Długotrwałość utrzymywania się przeciwciał przeciw Hib wykazano w trzech badaniach klinicznych (N=217), w których 98,2 % pacjentów miało stężenia przeciwciał anty-PRP  $\geq$  0,15 mikrogramów/ml w wieku 11-18 miesięcy czyli 7-14 miesięcy po zakończeniu 3-dawkowego cyklu szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix.

W trzech badaniach klinicznych (N=209), 92,3% pacjentów miało miana SBA-MenC  $\geq$ 1/8 w wieku 11-18 miesięcy czyli 7-14 miesięcy po zakończeniu 3-dawkowego cyklu szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix. U wszystkich pacjentów wystąpiła odpowiedź immunologiczna na podanie dodatkowej dawki 10 mikrogramów nieskonjugowanego polisacharydu meningokokowego grupy C z 33-krotnym wzrostem mian SBA potwierdzającym istnienie pamięci immunologicznej po szczepieniu pierwotnym.

Utrzymywanie się przeciwciał po 2-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego zostało wykazane dla składnika Hib i MenC u pacjentów w wieku 11-13 miesięcy, którzy otrzymali szczepienie pierwotne szczepionką Menitorix w wieku 3-5 miesięcy. Po ukończeniu 2-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix, 86,1% pacjentów (286/332) uzyskało poziom przeciwciał anty-PRP 0,15 mikrograma/ml i 94,5% pacjentów (308/326) uzyskało poziom przeciwciał SBA-MenC  $\geq$ 1:8.

*Utrzymywanie się przeciwciał po podaniu dawki przypominającej:*

Badano długotrwałość utrzymywania się przeciwciał u pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne szczepionką Menitorix lub z jednocześnie podanymi szczepionkami przeciw meningokokom grupy C oraz przeciw Hib, którzy następnie otrzymali szczepienie przypominające szczepionką Menitorix.

W jednym długoterminowym badaniu utrzymywania się przeciwciał, oceniano poziomy przeciwciał u pacjentów, którzy otrzymali jako szczepienie pierwotne szczepionkę Menitorix lub Meningitec podane w 3-dawkowym schemacie szczepienia, którzy następnie otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Menitorix.

Wyniki w grupie porównawczej mogą nie odzwierciedlać tego co byłoby obserwowane w przypadku podania dwóch dawek szczepionki Meningitec, a następnie dawki przypominającej szczepionki Menitorix.

Poziomy przeciwciał 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej oraz 12, 24 i 48 miesięcy po podaniu dawki przypominającej (kohorta ATP dla utrzymywania się przeciwciał) były następujące:

Historia szczepienia pierwotnego	3 dawki szczepionki Menitorix <sup>1</sup> (2, 3, 4 miesiące)				3 dawki szczepionki Meningitec <sup>2</sup> (2, 3, 4 miesiące)			
Historia szczepienia przypominającego	Menitorix <sup>3</sup> (12-15 miesięcy)				Menitorix <sup>3</sup> (12-15 miesięcy)			
Czas po podaniu dawki przypominającej (miesiąc)	1	12	24	48	1	12	24	48
<b>Anti-PRP antibodies</b>								
N	195	164	194	197	57	48	56	58
% ≥ 0,15 mikrogramów/ml	100	100	99,5	100	100	100	98,2	100
GMC (mikrogramów/ml)	90,10	7,45	4,93	3,82	39,10	3,56	2,08	1,67
<b>rSBA-MenC</b>								
N	195	166	187	194	58	45	56	58
% ≥ 1:8	99,5	89,2	65,8	59,3	96,6	66,7	35,7	44,8
% ≥ 1:128	99,0	53,0	41,7	29,9	86,2	24,4	10,7	8,6
GMT	2537,0	124,1	47,9	30,4	507,0	30,6	12,1	11,3

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub miana przeciwciał

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

<sup>1</sup> jednocześnie stosowanie ze skojarzoną szczepionką DTPa-HBV-IPV GlaxoSmithKline

<sup>2</sup> jednocześnie stosowanie ze szczepionką DTPa-IPV/Hib-TT

<sup>3</sup> jednocześnie stosowanie ze szczepionką skojarzoną MMR GlaxoSmithKline

W drugim długoterminowym badaniu utrzymywania się przeciwciał, pacjenci otrzymywali jako szczepienie pierwotne 3 dawki szczepionki Menitorix lub 2 dawki szczepionki Neis-Vac-C. Wszyscy pacjenci otrzymali szczepionkę Menitorix jako szczepienie przypominające.

Poziomy przeciwciał 18, 30, 42, 54 i 66 miesięcy po podaniu dawki przypominającej (kohorta ATP dla utrzymywania się przeciwciał) były następujące:

Historia szczepienia pierwotnego	3 dawki szczepionki Menitorix <sup>1</sup> (2, 4, 6 miesiące)					2 dawki szczepionki Neis Vac-C <sup>2</sup> (2, 4 miesiące)				
Historia szczepienia przypominającego	Menitorix (13-14 miesięcy)					Menitorix (13-14 miesięcy)				
Czas po podaniu dawki przypominającej (miesiąc)	18	30	42	54	66	18	30	42	54	66
<b>Przeciwciała anty-PRP</b>										
N	46	47	47	47	47	102	98	101	102	101

% $\geq$ 0,15 mikrograma/ml	100	100	100	100	100	99,0	99,0	99,0	99,0	100
GMC (mikrogram/ml)	2,94	1,92	1,70	1,51	1,60	5,49	3,52	3,00	2,74	2,62
<b>rSBA-MenC</b>										
N	42	45	47	47	46	88	93	101	102	101
% $\geq$ 1:8	97,6	82,2	80,9	78,7	82,6	96,6	94,6	96,0	97,1	94,1
% $\geq$ 1:128	59,5	57,8	61,7	55,3	60,9	84,1	77,4	79,2	80,4	68,3
GMT	224,8	113,3	110,5	93,5	121,5	737,6	404,9	380,9	342,9	227,6

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub miana przeciwciał

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

<sup>1</sup> jednoczesne stosowanie ze skojarzoną szczepionką DTPa-HBV-IPV GlaxoSmithKline

<sup>2</sup> jednoczesne stosowanie ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (2, 4, 6 miesięcy) lub ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (2, 6 miesięcy) i szczepionką DTPa-IPV/Hib-TT (4 miesiące) (szczepionki skojarzone GlaxoSmithKline)

### Badania po wprowadzeniu do obrotu przeprowadzone po kampanii szczepień w Wielkiej Brytanii

Ocena skuteczności szczepionki w programie szczepień ochronnych rutynowo realizowanym w Wielkiej Brytanii (stosowano różne ilości trzech skoniugowanych szczepionek meningokowych grupy C) w okresie od końca 1999 roku do marca 2004, wykazała konieczność stosowania szczepienia przypominającego po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym (trzy dawki podawane w wieku 2, 3 i 4 miesięcy). Skuteczność szczepienia w populacji dzieci w ciągu roku od ukończenia szczepienia pierwotnego oceniono na 93% (95% przedział ufności 67-99%). Jednakże w ponad rok po ukończeniu szczepienia pierwotnego zaobserwowano zmniejszenie ochrony.

Do roku 2007 skuteczność kliniczna w grupach wiekowych od 1 do 18 lat, które otrzymały pojedynczą dawkę skoniugowanej szczepionki przeciw meningokokom typu C podczas wstępnego wyłapującego („catch-up”) programu szczepień w Wielkiej Brytanii wynosiła pomiędzy 83 a 100%. Porównanie skuteczności klinicznej w okresie krótszym niż rok, rocznym i dłuższym niż rok od szczepienia nie wykazało istotnego spadku skuteczności w tych grupach wiekowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych szczepionek nie jest wymagana.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:

Trometamol

Sacharoza

Rozpuszczalnik:  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

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

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa), rozpuszczalnik (0,5 ml) w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka (guma butylowa), z dołączonymi igłami lub bez igieł w następujących opakowaniach:

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

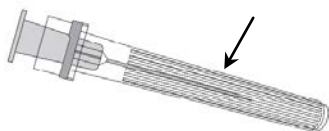
Szczepionkę Menitorix należy przygotować poprzez dodanie całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki do fiołki z proszkiem.

Aby dołączyć igłę do ampułko-strzykawki należy postępować jak na rysunku poniżej.

Ampułko-strzykawka dostarczana ze szczepionką Menitorix może jednak różnić się nieznacznie od przedstawionej na rysunku – może nie mieć żłobionej końcówki do przykręcania igły. W takim przypadku igła powinna być zamocowana bez przykręcania.

Igła

osłonka na igłę

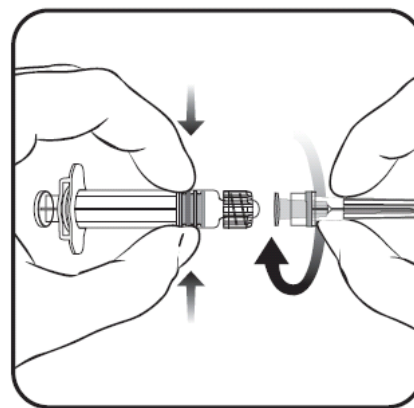
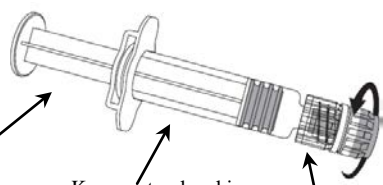


Ampułko-strzykawka

Tłok ampułko-strzykawki

Korpus strzykawki

Nasadka na ampułko-strzykawkę



1. Trzymając korpus ampułko-strzykawki w jednej ręce (unikać trzymania tłoka), należy odkręcić nasadkę kręcąc w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
2. Aby dołączyć igłę do ampułko-strzykawki, należy kręcić igłą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, kiedy zostanie zamocowana (patrz rysunek).
3. Następnie należy usunąć osłonkę igły, która może czasem stawiać opór.

Dodać rozpuszczalnik do proszku. Po dodaniu rozpuszczalnika do proszku, mieszaniną należy wstrząsać do momentu całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Szczepionka po rekonstytucji ma postać przezroczystego i bezbarwnego roztworu. Przed podaniem, szczepionkę po rekonstytucji należy obejrzeć w celu wykrycia obecności jakichkolwiek obcych cząsteczek i (lub) nieprawidłowego wyglądu. W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Do podania szczepionki należy użyć nowej igły.  
Należy podać całą zawartość fiołki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego oraz jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

14746

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

21.07.2008/12.07.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25 luty 2015

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.