

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MENJUGATE

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem
Oligosacharidová vakcína proti meningitidě C konjugovaná (adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml rozpuštěné vakcíny) obsahuje :

Neisseriae meningitidis C oligosacharidum konjugovaný s	10 mikrogramů
Corynebacterii diphtheriae CRM-197 proteinum adsorbováno na	12,5 až 25,0 mikrogramů
hydroxid hlinitý	0,3 až 0,4 mg Al ³⁺

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem.
Popis přípravku : bělavý až bílý lyofilizovaný prášek.
bílá vodná suspenze hydroxidu hlinitého.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Aktivní imunizace dětí od 2 měsíců věku, dospívajících a dospělých jako prevence invazivní formy nemoci způsobené bakterií *Neisseria meningitidis* sérologické skupiny C.

4.2. Dávkování a způsob podání

Základní očkování:

Kojenci od 2 do 12 měsíců věku: dvě dávky, každá po 0,5 ml. Dávky by měly být podány v intervalu alespoň dvou měsíců.

Děti starší 12 měsíců, dospívající a dospělí: jedna dávka (0,5 ml).

Posilovací (booster) dávka

Po dokončení základního očkování kojenců je doporučeno podat jim posilovací dávku vakcíny. Doba podání posilovací dávky má být v souladu s oficiálním doporučením. Informace o odpovědi na podání posilovací dávky a o současném podání jiných dětských vakcín naleznete v bodech 5.1 a 4.5.

Potřeba podání posilovací dávky subjektům, kterým byla podána v rámci základního očkování 1 dávka vakcíny (to je dětem starším než 12 měsíců, dospívajícím a dospělým), nebyla stanovena.

Způsob podání

Intramuskulární podání. Vakcína (0,5 ml) je určena pro hlubokou intramuskulární aplikaci. Nejvhodnější místo aplikace je anterolaterální strana stehna u dětí do 1 roku a oblast deltového svalu u starších dětí, dospívajících a dospělých.

Vakcína nesmí být aplikována intravenózně, subkutánně ani intradermálně.

MENJUGATE nesmí být mísen s jinými vakcínami v jedné injekční stříkačce. Pokud jsou aplikovány dvě různé vakcíny nebo více, musí být aplikovány do různých míst.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na kteroukoli složku vakcíny, včetně difterického toxoidu.

Osoby, u kterých se vyskytly jakékoli známky přecitlivělosti po předchozí aplikaci přípravku MENJUGATE.

Podání přípravku MENJUGATE, stejně jako jiných vakcín, musí být odloženo u osob s akutním závažným horečnatým onemocněním.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před injekční aplikací jakékoli vakcíny musí osoba, zodpovědná za aplikaci, učinit všechna možná preventivní opatření, aby se zabránilo alergickým a jiným reakcím. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně by měla být, pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání vakcíny, vždy snadno dosažitelná odpovídající lékařská péče a dohled.

Před podáním jakékoli dávky přípravku MENJUGATE musí být rodiče nebo doprovázející osoby požádáni o osobní anamnézu, rodinnou anamnézu a o informace o zdravotním stavu osoby podstupující vakcinaci, včetně informací o prodělaných očkováních, o okamžitém zdravotním stavu a jakýchkoli nežádoucích účincích po předchozích očkováních.

Prospěch, vyplývající z očkování vakcínou obsahující konjugovaný meningokokový oligosacharid séroskupiny C, musí být zvážen z hlediska incidence infekce způsobené bakterií *N. meningitidis* séroskupiny C v dané skupině osob, a to před tím, než se přistoupí k rozsáhlé imunizační kampani.

MENJUGATE neposkytuje ochranu proti meningokokovému onemocnění způsobenému jinými typy meningokoků (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y nebo Z, a jiných neurčeného typu). Úplná ochrana proti infekci způsobené meningokokem skupiny C nemůže být zaručena.

Nejsou dosud dostupné žádné údaje o použití této vakcíny jako post-expoziční ochrany před onemocněním.

Nejsou dostupné žádné údaje u dospělých ve věku 65-ti let a starších. (viz. 5.1.).

Vakcinace u osob s poruchou tvorby protilátek nemusí vyvolat odpovídající protilátkovou odpověď. Přestože HIV infekce není kontraindikace, MENJUGATE nebyl specificky vyhodnocen u pacientů s nedostatečnou funkcí imunitního systému. Jedinci s poruchou komplementového systému a pacienti s nefunkční slezinou nebo po odnětí sleziny jsou schopni imunitní odpovědi po podání této vakcíny, avšak stupeň dosažené ochrany není znám.

Přestože byly zaznamenány příznaky meningismu jako je bolest/ztuhlost šíje či světloplachost, není žádný důkaz o tom, že tato vakcína vyvolává meningitidu způsobenou meningokokem skupiny C. Klinicky je třeba věnovat pozornost možnosti souběžně probíhající meningitis.

Konjugované vakcíny obsahující "Cross Reacting Material 197 – CRM 197" (zkříženě reagující látka) nemohou být považovány za imunizační agens proti záškrtu. Žádné změny ve vakcinačním schématu vakcín obsahujících difterický toxoid nejsou doporučeny.

Jakákoli akutní infekce či horečnaté onemocnění by měly být důvodem pro odložení aplikace přípravku MENJUGATE s výjimkou případu, kdy podle lékařova názoru odložení aplikace vakcíny je větším rizikem než její podání. Mírně zvýšená teplota, jako například při nekomplikovaném zánětu horních cest dýchacích, obvykle není překážkou pro aplikaci vakcíny.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 - 72 hodin by se měly zvážit když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Vakcína nesmí být podána intravenózně, subkutánně nebo intradermálně.

Přípravek MENJUGATE ještě nebyl testován u pacientů s trombocytopenií nebo s jinými poruchami srážlivosti krve. Poměr rizika a prospěšnosti pro takového pacienta z důvodů možného krvácení po intramuskulární injekci musí být pečlivě zvážen.

Rodiče by měli být informováni o imunizačním schématu této vakcíny. Rodiče nebo doprovázející osoby musí být poučeni o opatřeních jako je účinná antipyretická léčba po aplikaci vakcíny, také potřeba hlásit jakékoli nežádoucí účinky musí být zdůrazněna.

Čepička konusu injekční stříkačky obsahuje asi 10 % suchého přírodního kaučuku. Suchý přírodní kaučuk je ve srovnání s přírodním latexem považován za menší alergen. I když je riziko, že se vyvine alergická reakce na latex malé, očkující zdravotnický personál by měl zvážit přínos a možné riziko v případě, že podává vakcínu osobě se známou přecitlivělostí na latex.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

MENJUGATE nesmí být mísen s jinými vakcínami v jedné injekční stříkačce. Pokud jsou aplikovány dvě různé vakcíny či více, musí být aplikovány do různých míst.

Současné podání přípravku MENJUGATE (v případě injekčně aplikovaných vakcín samozřejmě do různých míst) s následujícími vakcínami nemá vliv na sílu imunitní odpovědi na žádnou z nich: vakcína proti poliomyelitidě (inaktivovaná a perorální vakcína); vakcína proti záškrtu a proti tetanu samostatně nebo v kombinaci s celobuněčnou či acelulární vakcínou proti černému kašli; vakcína proti onemocnění způsobenému *Haemophilus influenzae* typu B (Hib); vakcína proti hepatitidě B podaná samostatně nebo ve stejnou dobu jako kombinovaná vakcína obsahující složky záškrtu, tetanu, Hib, inaktivované poliomyelitidy a acelulárního černého kašle nebo kombinovaná vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám; sedmivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína.

Účinek současného podávání vakcíny Menjugate se sedmivalentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou a hexavalentní vakcínou (DTPa-HBV-IPV-Hib) na imunitní odpovědi byl hodnocen na dětech ve věku přibližně 2, 4,5 a 6,5 měsíců. V jiných schématech základního očkování nebyl potenciál imunitní interference hodnocen.

V různých studiích byly zjištěny malé změny v dosažených hladinách protilátek GMT, ale nebylo stanoveno, zda zjištěné změny mají klinický význam.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití této vakcíny u těhotných žen. Studie s králíky v různých stádiích březosti neprokázaly riziko poškození plodu po aplikaci přípravku MENJUGATE. Těhotenství by nemělo být důvodem neočkovat v případech, kdy riziko nákazy je jasně prokázáno, vzhledem k závažnosti onemocnění způsobeného meningokokem sérotypu C.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti použití této vakcíny během kojení. Dříve, než se přistoupí k vakcinaci během kojení, musí být pečlivě zvážena poměr mezi rizikem a prospěšností takové vakcinace.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po vakcinaci byla velice vzácně hlášena závrať. Toto by mohlo dočasně ovlivnit schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky během klinických studií

V této kapitole jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané u všech věkových skupin. Používané termíny četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 10\%$); časté ($\geq 1\%$ až $< 10\%$); méně časté ($\geq 0,1\%$ až $< 1\%$), vzácné ($\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$); velmi vzácné ($< 0,01\%$). Nežádoucí účinky byly sledovány od podání první dávky očkování a každý následující den, nejméně po dobu 3 dnů, nejdéle po dobu 6 dnů. Většina nežádoucích účinků byla mírná a samovolně vymizela během krátké doby.

Ve všech věkových skupinách byly lokální reakce (včetně zarudnutí, otoku a citlivosti/bolesti) velmi časté (v rozmezí : od 1 ze 3 starších dětí do 1 z 10 předškolních dětí). Tyto reakce nebyly většinou klinicky významné. Zčervenání a otok nejméně 3 cm a citlivost při pohybu po dobu více než 48 hodin se vyskytly ve studiích vzácně.

Horečka přesahující $38,0^{\circ}\text{C}$ je častá (v rozmezí : od 1 z 20 kojenců a batolat do 1 z 10 předškolních dětí), většinou nepřekročí $39,1^{\circ}\text{C}$, zvláště u starších věkových skupin.

U kojenců a batolat se po vakcinaci často vyskytl pláč a zvracení (batolata). Podrážděnost, ospalost, poruchy spánku, nechutenství, průjem a zvracení (kojenci) byly po vakcinaci velmi časté. Nejsou ale žádné důkazy, že příčinou těchto reakcí je MENJUGATE spíše než ostatní současně podané vakcíny, zvláště DTP.

Velmi často se vyskytující nežádoucí účinky u dospělých zahrnují myalgie a artralgie. Ospalost byla často hlášena u mladších dětí. Bolest hlavy byla velmi častá u dětí na střední škole a častá u dětí na základní škole.

Nežádoucí účinky, které byly zaznamenány ve všech věkových skupinách, jsou uvedeny níže.

Celkové poruchy

Časté ($\geq 1\%$ až $< 10\%$)

Horečka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

Reakce v místě aplikace

Velmi časté ($\geq 10\%$)

Zčervenání, otok a citlivost/bolest

Jiné reakce zaznamenané u kojenců (do jednoho roku věku) a batolat (druhý rok života)

Celkové poruchy

Velmi časté ($\geq 10\%$)

Podrážděnost, ospalost a poruchy spánku

Časté ($\geq 1\%$ až $< 10\%$)	Pláč
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté ($\geq 10\%$)	Průjem, nechutenství, Zvracení (kojenci)
Časté ($\geq 1\%$ až $< 10\%$)	Zvracení (batolata)

Další reakce zaznamenané u starších dětí a u dospělých

Celkové poruchy	
Velmi časté ($\geq 10\%$)	Nevolnost
	Bolest hlavy (dětí na střední škole)
Časté ($\geq 1\%$ až $< 10\%$)	Bolest hlavy (dětí na základní škole)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté ($\geq 10\%$)	Bolest svalů a kloubů

Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté ($\geq 10\%$)	Nauzea (dospělí)

Nežádoucí účinky hlášené během post-marketingového sledování (pro všechny věkové skupiny)

Nejčastější nežádoucí účinky, pravděpodobně vyvolané vakcínou, zaznamenané během post-marketingového sledování zahrnují závrať, horečnatý stav, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení a mdloby.

Procentuální četnosti uvedené níže jsou vypočteny na základě dobrovolně ohlášených reakcí na tuto a jiné konjugované vakcíny proti meningokokové infekci sérotypu C. Pravděpodobnost je vypočítána tak, že jako číselník je brán počet všech nahlášených reakcí a jako jmenovatel celkový počet distribuovaných dávek.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné ($<0,01\%$) : lymfadenopatie, anafylaktické reakce, reakce přecitlivělosti včetně bronchospasmu, faciálního edému a angioedému.

Poruchy nervového systému:

Velmi vzácné ($<0,01\%$) : závrať, křeče včetně horečnatých křečí, mdloby, snížená citlivost a poruchy citlivosti, hypotonie.

Po podání přípravku MENJUGATE byly zaznamenány velmi vzácné případy záchvatů; tito pacienti se obvykle velmi rychle zotavili. Některé z těchto zaznamenaných záchvatů se mohou projevit jako mdloby. Hlášená četnost záchvatů je nižší než průměrná četnost epileptického záchvatu u dětí. U kojenců byly záchvaty obvykle spojeny s horečkou a pravděpodobně se jednalo o horečnaté křeče.

Po očkování konjugovanou meningokokovou vakcínou (séroskupina C) byly velmi vzácně zaznamenány případy poruchy zraku a fotofobie, obvykle ve spojení s jinými neurologickými symptomy jako je bolest hlavy a závrať.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy:

Velmi vzácné ($<0,01\%$): nauzea, zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácné (<0,01%): vyrážka, kopřivka, svědění, zarudnutí, erythema multiforme a Stevens-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi vzácné (<0,01%): bolestivost kloubů a svalů

V souvislosti s očkováním konjugovanými vakcínami proti meningokokům sérotypu C byl hlášen relaps nefrotického syndromu.

4.9 Předávkování

Není zaznamenán žádný případ předávkování přípravkem MENJUGATE.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina : Meningokoková vakcína. ATC kód: J07AH07.

Imunogenicita

Nebyly provedeny prospektivní studie účinnosti vakcíny.

Standardizované sérologické srovnávací hodnoty pro ochranu proti onemocnění nebyly zatím pro konjugované vakcíny proti meningokokům sérotypu C definitivně stanoveny; v současné době ještě probíhají studie. Zkouška baktericidní aktivity séra (BCA), uváděná níže v textu, je test používající lidské sérum jako zdroj komplementu. Výsledky zkoušky baktericidní aktivity séra (BCA) dosažené při použití lidského séra jako zdroje komplementu nelze přímo srovnávat s testy používajícími jako zdroj komplementu králičí sérum.

Z klinických studií srovnávajících základní očkovací schéma 2-3-4 měsíce se schématem 2-4 měsíce (t.j. třídávkové a dvoudávkové schéma) jsou k dispozici údaje o použití dvoudávkového schématu základního očkování získané od 241 dětí. Jeden měsíc po ukončení základního očkování dosáhly téměř všechny subjekty hBCA titrů nejméně 1:8 (98 % a 100 % v daných skupinách). 83 % a 92 % subjektů v daných skupinách dosáhlo titru nejméně 1:128. 28 dní po podání provokační dávky nekonjugované MenC vakcíny dětem ve věku 12 měsíců dosáhlo všech 50 dětí očkovanych podle třídávkového schématu a 54 z 56 dětí (96 %) očkovanych podle dvoudávkového schématu hBCA titrů nejméně 1:8.

Imunitní odpověď navozená přípravkem MENJUGATE během klinických studií byla ve srovnání s registrovanými nekonjugovanými polysacharidovými vakcínami proti meningokokům vyšší u batolat, dětí a dospívajících a byla srovnatelná u dospělých (viz. tabulka). Navíc, oproti nekonjugovaným polysacharidovým vakcínám, navozuje MENJUGATE po očkování imunologickou paměť, ale doba trvání navozené ochrany není ještě určena.

Nejsou k dispozici údaje pro dospělé ve věku 65 let a starší.

Procentuální porovnání podílu osob s antimeningokokovým C baktericidním titrem protilátek v séru $\geq 1:8$ (lidský komplement) jeden měsíc po jedné imunizaci přípravkem MENJUGATE a registrovanou nekonjugovanou meningokokovou polysacharidovou vakcínou, porovnání podle věkových skupin.

	Věk 1-2 roky	Věk 3-5 let	Věk 11-17 let	Věk 18-64 let
--	--------------	-------------	---------------	---------------

	<i>Menjugate</i> <i>n=237</i>	<i>MenPS</i> <i>(1)</i> <i>n=153</i>	<i>Menjugate</i> <i>n=80</i>	<i>MenPS</i> <i>(1)</i> <i>n=80</i>	<i>Menjugate</i> <i>n=90</i>	<i>MenPS</i> <i>(2)</i> <i>n=90</i>	<i>Menjugate</i> <i>n=136</i>	<i>MenPS</i> <i>(2)</i> <i>n=130</i>
BCA % ≥1:8 (95% CI) Lidský komplement	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 = registrovaná nekonjugovaná polysacharidová vakcína proti meningokokům

(1) = sérotyp A, C, W-135 a Y, obsahující 50 µg polysacharidu sérotypu C/ 1 dávku.

(2) = sérotyp A a C, obsahující 50 µg polysacharidu sérotypu C/ 1 dávku.

Protože přípravek MENJUGATE patří mezi vakcíny, nebyly provedeny žádné studie zabývající se farmakodynamikou.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Protože přípravek MENJUGATE patří mezi vakcíny, nebyly provedeny žádné studie zabývající se farmakokinetikou.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie zabývající se akutní a subakutní toxicitou u myši, morčat a králíků ukazují pouze na lokální histologické změny po injekční aplikaci vakcíny. Přípravek nevykazoval ve studiích toxicitu vůči embryím a plodům .

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek (kvalitativně)

Lahvička obsahující MenC - CRM197 konjugát

Mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenufosforečnanu sodného

Lahvička nebo injekční stříkačka obsahující rozpouštědlo s hydroxidem hlinitým

Chlorid sodný, voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Tento přípravek nesmí být smíchán s jinými léčivými přípravky v jedné injekční stříkačce.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění je doporučeno přípravek použít okamžitě.

Přípravek má dvě složky a každá z nich může mít jinou dobu použitelnosti. Na obalu je uvedena doba použitelnosti té složky, která má tuto dobu kratší a toto datum musí být bráno jako doba použitelnosti celého přípravku. Krabice a celý její obsah musí být zlikvidovány po ukončení této doby použitelnosti.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Přípravek MENJUGATE obsahuje:

- Balení lahvička/lahvička: lahvička s práškem (sklo typ I), bromobutylový pryžový uzávěr a 0,6 ml rozpouštědla v lahvičce (sklo typ I), bromobutylový pryžový uzávěr – velikost balení 1, 5 a 10 jednotlivých dávek.
- Balení lahvička/injekční stříkačka se 2 jehlami: lahvička s práškem (sklo typu I), bromobutylový pryžový uzávěr a 0,6 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I), bromobutylový pryžový píst a chlorobutylová nebo styrenbutadienová pryžová čepička konusu inj. stříkačky – velikost balení 1, 5 a 10 jednotlivých dávek.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Lyofilizovaná vakcína se musí před použitím rekonstituovat v rozpouštědle obsahujícím hydroxid hlinitý.

Balení lahvička/lahvička: Jemně protřepejte lahvičku s rozpouštědlem s hydroxidem hlinitým. Odeberte 0,6 ml suspenze a přidejte ji do lahvičky s meningokokovým konjugátem C-CRM197.

Balení lahvička/injekční stříkačka: Jemně protřepejte injekční stříkačku s rozpouštědlem s hydroxidem hlinitým. Sejměte kryt ze stříkačky a nasad'te vhodnou jehlu. Použijte celý obsah stříkačky (0,6 ml suspenze) a přidejte jej do lahvičky s meningokokovým konjugátem C-CRM197.

Jemně protřepávejte, dokud se vakcína nerozpustí (tím je zajištěno, že antigen je navázán na adjuvans). Odeberte celý obsah lahvičky do injekční stříkačky. Mějte na paměti, že je normální to, že malé množství tekutiny zůstává v lahvičce po odebrání dávky. Ujistěte se před aplikací, že ve stříkačce nejsou přítomny žádné vzduchové bublinky.

Vakcína po rekonstituci by měla být mírně opalescentní bezbarvá až lehce žlutá suspenze, bez jakýchkoli viditelných cizorodých částic. V případě, že jsou ve vakcíně jakékoli cizorodé částice, nebo má jiný vzhled než bylo popsáno, vakcínu nepoužívejte a zlikvidujte ji.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Itálie

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

59/160/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.4.2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

17.3.2010