

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO MENJUGATE polvo y disolvente para suspensión inyectable. Vacuna conjugada (adsorbida) frente al oligosacárido meningocócico del grupo C.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Una dosis (0,5 ml de vacuna reconstituida) contiene:

Oligosacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C (cepa C11)	10 microgramos
Conjugado a proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	12,5 a 25,0 microgramos
adsorbido a hidróxido de aluminio	0,3 a 0,4 mg de Al ³⁺

Lista de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA Polvo y disolvente para suspensión inyectable.
La especialidad consta de dos viales, uno conteniendo un polvo blanco o blanquecino de liofilizado y otro con una suspensión acuosa blanca de hidróxido de aluminio.

4. DATOS CLÍNICOS **4.1. Indicaciones terapéuticas**
Inmunización activa de niños a partir de los 2 meses de edad, adolescentes y adultos, para la prevención de la enfermedad invasora causada por *Neisseria meningitidis* de serogrupo C.

4.2. Posología y forma de administración
Posología

Niños hasta los 12 meses: tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis se administrará no antes de los 2 meses de edad y con un intervalo de, al menos, 1 mes entre dosis.

Niños mayores de 12 meses, adolescentes y adultos: una dosis única de 0,5 ml.

No se dispone de información suficiente que justifique la necesidad de una dosis de refuerzo (ver apartado 5.1.)

Forma de administración

Inyección intramuscular. La vacuna (0,5 ml) se administrará mediante inyección intramuscular profunda, preferentemente en la zona anterolateral del muslo en los lactantes y en la región deltoidea en los niños más mayores, adolescentes y adultos.

La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas. En caso de administrar más de una vacuna, se deben utilizar lugares de inyección diferentes.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Personas que hayan presentado en el pasado signos de hipersensibilidad tras la administración de Menjugate.

Como con cualquier otra vacuna, se debe posponer la administración de Menjugate en personas con enfermedad febril aguda grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de inyectar cualquier vacuna, la persona responsable de su administración debe tomar todas las precauciones oportunas para prevenir reacciones alérgicas o de otro tipo. Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de control médico y tratamiento apropiado para uso inmediato, en el caso poco probable de producirse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Antes de administrar cualquier dosis de Menjugate, se preguntará a los familiares o tutor sobre el historial personal, familiar y estado de salud reciente del receptor de la vacuna, incluyendo su historial de vacunaciones, el estado de salud actual y cualquier reacción adversa que se haya producido tras vacunaciones previas.

Antes de instaurar un programa de vacunación extenso, se debería revisar la incidencia de infección por *N. meningitidis* de serogrupo C en la población y valorar los beneficios de la vacunación con la vacuna conjugada meningocócica de serogrupo C.

Menjugate no protege frente a enfermedades meningocócicas causadas por otros tipos de bacterias meningocócicas (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, o Z, incluyendo las no tipadas). No se puede garantizar la protección completa frente a las infecciones causadas por meningococos del serogrupo C.

No se dispone de datos sobre el uso de esta vacuna en el control de brotes de meningitis C.

No se dispone de datos en adultos de 65 años de edad y mayores (ver apartado 5.1).

En personas con déficit en la producción de anticuerpos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora apropiada. A pesar de que la infección por HIV no es una contraindicación, Menjugate no se evaluó de forma específica en individuos inmunocomprometidos. Las personas con deficiencias del complemento y las personas con asplenia funcional o anatómica pueden obtener una respuesta inmune al recibir vacunas conjugadas de meningococo C, sin embargo, se desconoce el grado de protección que podrían alcanzar.

Aunque se han observado síntomas de meningismo, como dolor/rigidez de cuello o fotofobia, no hay evidencia de que la vacuna cause meningitis meningocócica C. Debe mantenerse la alerta clínica ante la posibilidad de meningitis coincidente.

Las vacunas conjugadas que contienen la proteína diftérica CRM197 no deben considerarse agentes inmunizantes frente a la difteria. No se recomienda modificar la pauta de administración de las vacunas que contienen toxoide diftérico.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril es motivo para retrasar la administración de Menjugate excepto cuando a criterio del médico, tal retraso pueda provocar un riesgo mayor. Una enfermedad menor sin fiebre, como una infección leve del tracto respiratorio superior, generalmente no es causa suficiente para retrasar la inmunización.

La vacuna no debe ser inyectada por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica.

No se ha evaluado Menjugate en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. En personas con riesgo de hemorragia tras una inyección intramuscular se debe evaluar la relación riesgo-beneficio.

Se debe informar a los padres de la pauta de inmunización de esta vacuna. Asimismo se debe informar a los familiares de cómo tomar ciertas precauciones, como el uso de antipiréticos, y la necesidad de comunicar cualquier reacción adversa.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No mezclar Menjugate en la misma jeringa con otras vacunas. En caso de administrar más de una vacuna al mismo tiempo, se deben aplicar en lugares de inyección diferentes.

La administración de Menjugate al mismo tiempo que las siguientes vacunas (pero, administradas en distintos lugares de inyección) no reduce la respuesta inmunológica de estos otros antígenos:

Poliomielitis (vacunas antipoliomielíticas inactivadas y orales); difteria y tetanos solos o en combinación con vacuna de tos ferina de célula entera o acelular; *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib); combinación de sarampión, parotiditis y rubeola.

Se observaron pequeñas variaciones en el título de anticuerpos (titulación media geométrica) entre estudios; sin embargo, el significado clínico de estas observaciones, si lo hubiera, no se ha establecido.

No se dispone de información en la administración concomitante de Menjugate con la vacuna de Hepatitis B, o con la vacuna conjugada de neumococo. El uso concomitante de Menjugate con la vacuna de Hepatitis B o la vacuna conjugada de neumococo debería considerarse únicamente si fuera importante desde el punto de vista médico y no de forma rutinaria.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos acerca del uso de esta vacuna en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en conejos en los diferentes estadios de gestación no han demostrado riesgos para el feto tras la administración de Menjugate. Sin embargo, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad por meningococo C, el embarazo no debería descartar la vacunación cuando exista un riesgo de exposición claramente definido.

Lactancia

No se dispone de información sobre la seguridad de esta vacuna durante la lactancia. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio antes de decidir si se efectúa la vacunación durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinaria

Se ha informado de la aparición infrecuente de mareos después de la vacunación. Este efecto puede afectar temporalmente a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.

A continuación se incluyen las reacciones adversas comunicadas en diferentes grupos de edad. Las frecuencias quedan definidas de la siguiente forma: Muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$), infrecuentes ($\geq 0,1\%$ y $<1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $<0,1\%$) y muy raras ($<0,01\%$). Las reacciones adversas fueron recogidas el día de la vacunación y en los días sucesivos durante al menos 3 y hasta 6 días tras la vacunación. La mayor parte de las reacciones adversas fueron autolimitadas y se resolvieron durante el período de seguimiento.

En todos los grupos de edad, las reacciones en el lugar de la inyección (que incluyen enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor) fueron muy frecuentes (oscilando entre 1 de cada 3 niños mayores de 1 año y 1 de cada 10 niños de edad preescolar). Sin embargo, habitualmente no fueron clínicamente significativas. El enrojecimiento o hinchazón de al menos 3 cm y sensibilidad que pudieran interferir con el movimiento durante más de 48 horas fue infrecuente.

La fiebre de al menos $38,0^{\circ}\text{C}$ es frecuente (oscilando desde 1 por cada 20 en niños hasta 2 años hasta 1 por cada 10 niños de edad preescolar), pero habitualmente no excedió de $39,1^{\circ}\text{C}$, especialmente en los grupos de mayor edad.

En niños hasta los 2 años de edad, síntomas como llanto y vómitos fueron frecuentes tras la vacunación. Después de la vacunación fueron frecuentes irritabilidad, somnolencia, alteraciones del sueño, anorexia, diarrea y vómitos (menores de 1 año). No hay evidencia de que estos síntomas estuvieran causados por Menjugate sino por otras vacunas administradas concomitantemente, especialmente DTP.

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos incluyen mialgia y artralgia. Se comunicó frecuentemente somnolencia en niños pequeños. La cefalea fue muy frecuente en escolares de secundaria y frecuente en escolares de primaria.

A continuación se incluyen las reacciones adversas recogidas en diferentes grupos de edad.

Trastornos generales

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$) fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Reacciones en el lugar de inyección

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad/dolor

Reacciones adicionales comunicadas en el primer y segundo años de vida

Trastornos generales

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) irritabilidad, somnolencia y alteración del sueño

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$) llanto

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) diarrea y anorexia
vómitos (menores de 1 año)

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$) vómitos (niños en el segundo año de vida)

Reacciones adicionales comunicadas en niños más mayores y adultos

Trastornos generales

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) malestar general
Cefalea (escolares de secundaria)

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$) Cefalea (escolares de primaria)

Trastornos músculo-esqueléticos, tejido conectivo y óseos

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) mialgia y artralgia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) náusea (adultos)

Reacciones adversas comunicadas en la vigilancia post-comercialización (en todas las edades)

Las reacciones sospechosas comunicadas con mayor frecuencia en la vigilancia post-comercialización incluyen mareos, hipertermia, cefalea, náuseas, vómitos y desvanecimientos.

Los datos que se incluyen a continuación, se refieren a las tasas de comunicaciones espontáneas comunicadas de ésta y otras vacunas conjugadas frente al meningococo del grupo C y se han calculado utilizando como numerador el número de comunicaciones recibidas y como denominador el número total de dosis distribuidas.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros ($<0,01\%$): linfadenopatía, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncoespasmos, edema facial y angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raros ($<0,01\%$): mareos, convulsiones incluyendo las de tipo febril, desvanecimientos, hipoestesia y parestesias, e hipotonía.

Se han comunicado casos muy raros de convulsiones después de la vacunación con Menjugate; en general, los individuos se recuperaron rápidamente. Algunas de las convulsiones comunicadas pudieron ser desvanecimientos. La tasa comunicada de

convulsiones fue inferior a la tasa general de epilepsia en niños. En los niños menores de 1 año, las convulsiones estuvieron generalmente asociadas a fiebre, tratándose probablemente de convulsiones febriles.

Trastornos gastrointestinales:

Muy raros (<0,01%): vómitos y náuseas.

Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo:

Muy raros (<0,01%): rash, urticaria, prurito, púrpura, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Muy raros (<0,01%): mialgia y artralgia.

4.9. Sobredosificación

No hay experiencia de sobredosificación con Menjugate.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas meningocócicas código ATC: J07A H.

Immunogenicidad

No se han realizado ensayos clínicos prospectivos de eficacia.

No se han establecido estándares definitivos para la correlación de la serología y la protección en las vacunas conjugadas de meningitis C. Está en estudio.

El ensayo de capacidad bactericida del suero (BCA) descrito a continuación fue realizado con suero humano como fuente de complemento. Los resultados de los ensayos de capacidad bactericida del suero realizados con suero humano como fuente de complemento no pueden ser directamente comparados con los estudios realizados con suero de conejo como fuente de complemento.

La información de los ensayos realizados con 540 lactantes utilizando el esquema de 2, 3, 4 meses, y 175 lactantes utilizando la pauta de 2, 4, 6 meses demuestran que más del 98% de los lactantes desarrollaron títulos de anticuerpos bactericidas séricos de al menos 1:8 (complemento humano) un mes después de la segunda y tercera dosis. Una dosis de refuerzo en el segundo año de vida induce una respuesta anamnésica. En la actualidad no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, pero está en evaluación.

Se puede considerar la aplicación de una segunda dosis en niños en el segundo año de vida con alto riesgo de infección meningocócica.

En los estudios clínicos, comparando con vacunas no conjugadas de polisacáridos meningocócicos comercializadas, se observó que la respuesta inmunitaria inducida por Menjugate era superior en niños en el segundo año de vida, niños más mayores y adolescentes, y fue comparable en los adultos (ver tabla). Además, a diferencia de las vacunas no conjugadas de polisacáridos, Menjugate induce memoria inmunológica después de la vacunación, aunque la duración de la protección no se ha establecido todavía.

No hay datos en adultos de 65 años y mayores.

<i>Comparación del porcentaje de personas, por edad al reclutamiento, con títulos séricos bactericidas antimeningococo C $\geq$ 1:8 (complemento humano) 1 mes tras una inmunización con Menjugate u otra vacuna no conjugada de polisacáridos meningocócicos comercializada</i>								
	<i>1-2 años de edad</i>		<i>3-5 años de edad</i>		<i>11-17 años de edad</i>		<i>18-64 años de edad</i>	
	<i>Menjugate n=237</i>	<i>MenPS (1) N=153</i>	<i>Menjugate n=80</i>	<i>MenPS (1) n=80</i>	<i>Menjugate n=90</i>	<i>MenPS (2) n=90</i>	<i>Menjugate n=136</i>	<i>MenPS (2) n=130</i>
<i>BCA % $\geq$1:8 (IC95%) Complemento humano</i>	<i>78% (72-83)</i>	<i>19% (13-26)</i>	<i>79% (68-87)</i>	<i>28% (18-39)</i>	<i>84% (75-91)</i>	<i>68% (57-77)</i>	<i>90% (84-95)</i>	<i>88% (82-93)</i>

MenPS =vacuna no conjugada de polisacáridos comercializada

(1) = serogrupos A, C W-135 y Y, conteniendo 50µg de serogrupo C por dosis.

(2) = serogrupos A y C, conteniendo 50µg de serogrupo C por dosis.

Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacodinámicos con Menjugate.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dado que es una vacuna, no se han realizado estudios farmacocinéticos con Menjugate.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda y subaguda en ratones, cobayas y conejos han demostrado solamente alteraciones histológicas locales secundarias a las inyecciones de vacuna. Los estudios embrionofetales no revelaron evidencia de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial monodosis con el conjugado CRM197 – oligosacárido meningocócico del grupo C
Manitol, fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico heptahidrato.

Vial monodosis con hidróxido de aluminio
Cloruro sódico, agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos en la misma jeringa.

6.3. Período de validez

24 meses.

Usar el medicamento inmediatamente después de la reconstitución.

Los dos componentes del medicamento pueden tener fechas de caducidad distintas. La caja indica la fecha de caducidad inferior de las dos fechas y ésta fecha debe ser respetada. Se desechará el envase y TODO su contenido una vez alcanzada la fecha de caducidad indicada en dicho envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre +2°C y +8°C (en nevera). No congelar. Proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Menjugate se presenta en dos viales de vidrio Tipo 1, con tapones de goma de bromobutilo. El medicamento se comercializa en envases de una dosis, de cinco dosis o de diez dosis.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

La vacuna liofilizada requiere preparación mediante reconstitución con el disolvente líquido de hidróxido de aluminio.

Agitar suavemente el vial de disolvente de hidróxido de aluminio. Extraer 0,6 ml de la suspensión y utilizarlos para reconstituir el vial con el conjugado CRM197 – oligosacárido meningocócico del grupo C. Agitar suavemente el vial reconstituido hasta que la vacuna se disuelva completamente (esto asegurará que el antígeno se une al adyuvante). Utilizando una nueva aguja de calibre idóneo, extraer 0,5 ml del producto reconstituido, asegurándose que no hay burbujas de aire. Después de la reconstitución, la vacuna es una suspensión homogénea ligeramente opaca incolora o ligeramente amarillenta, sin partículas extrañas visibles. Si se observara alguna partícula extraña y/o algún cambio en su aspecto físico, desechar la vacuna.

Debe procederse a la eliminación del material no utilizado o caducado de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiron S.p.A.
Via Fiorentina 1
53100 Siena,
Italia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

64.208

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENO- VACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

13 de Septiembre 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2002