

Menjugate 10 Mikrogramm Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**MENJUGATE® 10 Mikrogramm Injektionssuspension**

Konjugat-Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe C

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

<i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe C (Stamm C11) Oligosaccharid	10 Mikrogramm
konjugiert an	

<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197-Protein ¹	12,5 bis 25,0 Mikrogramm
adsorbiert an Aluminiumhydroxid	0,3 bis 0,4 mg Al ³⁺

¹CRM197 (Cross Reacting Material 197)

Menjugate enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Impfdosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Suspension (Spritze oder Durchstechflasche): weiß opalisierend

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Aktive Immunisierung von Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensmonat, Jugendlichen und Erwachsenen gegen invasive Erkrankungen ausgelöst durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) der Gruppe C.

Offizielle Impfempfehlungen sind beim Einsatz von Menjugate zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungKinderGrundimmunisierung:

Säuglinge ab einem Alter von 2 Monaten bis zu 12 Monaten: Zwei Dosen zu je 0,5 ml sollten im Abstand von mindestens 2 Monaten zwischen den einzelnen Dosen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 bei gleichzeitiger Anwendung von Menjugate mit anderen Impfstoffen).

Kinder nach dem vollendeten 12. Lebensmonat erhalten eine Einzeldosis von 0,5 ml.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Menjugate bei Kindern im Alter von weniger als 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Auffrischimpfungen

Es wird empfohlen, eine Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung bei Säuglingen zu verabreichen. Der Zeitpunkt für die Verabreichung der Auffrischimpfung sollte den verfügbaren offiziellen Empfehlungen entsprechen. Informationen zur Immunantwort nach Auffrischimpfungen und zur gleichzeitigen Verabreichung von anderen Kinder-Impfstoffen sind in Abschnitt 5.1 bzw. Abschnitt 4.5 enthalten.

Die Notwendigkeit für eine Auffrischimpfung bei Personen, die mit einer Einzeldosis immunisiert wurden (d. h. Alter bei Erstimmunisierung 12 Monate oder älter), wurde bisher nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Jugendliche und Erwachsene

Menjugate ist als Einzeldosis von 0,5 ml zu verabreichen.

Ältere Personen

Es liegen keine Daten zu Erwachsenen ab 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine Daten zur Anwendung verschiedener Meningokokken-Gruppe C-Konjugatimpfstoffe bei der Grundimmunisierung oder für die Auffrischimpfung vor. Wenn möglich, sollte immer der gleiche Impfstoff verwendet werden.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Injektion. Der Impfstoff (0,5 ml) ist zur tiefen intramuskulären Injektion vorgesehen und wird bei Kleinkindern vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht, bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den M. deltoideus.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Verabreichung des Impfstoffes:

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Menjugate darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden. Wenn mehrere Impfstoffe gleichzeitig verabreicht werden, müssen die Injektionen an unterschiedlichen Injektionsstellen erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Impfstoffes, einschließlich Diphtherietoxoid (CRM197), oder eine lebensbedrohliche Reaktion nach einer früheren Verabreichung eines Impfstoffes mit ähnlichen Bestandteilen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Verabreichung jedes Impfstoffes muss der für die Verabreichung verantwortliche Arzt alle bekannten Vorsichtsmaßnahmen zur Prävention allergischer oder sonstiger Reaktionen treffen. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten jederzeit entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes sofort bereitstehen.

Im Zusammenhang mit Impfungen können angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es sind unbedingt Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen im Falle einer Ohnmacht vorzubeugen.

Menjugate schützt nicht vor Meningokokken-Erkrankungen, die durch andere Meningokokken-Gruppen ausgelöst werden. Ein vollständiger Schutz vor einer Erkrankung durch Meningokokken der Gruppe C kann nicht garantiert werden.

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendbarkeit des Impfstoffes zur Kontrolle des Krankheitsausbruchs nach Exposition vor.

Bei Personen mit eingeschränkter Antikörperbildung kann es sein, dass die Immunisierung nicht zu einer angemessenen Bildung von schützenden Antikörpern führt. Es wurden keine speziellen Untersuchungen mit Menjugate bei Personen mit Immunschwäche durchgeführt. Personen mit HIV-Infektion, Komplementdefekten und Personen mit funktioneller oder anatomischer Asplenie reagieren zwar möglicherweise mit einer Immunantwort auf Meningokokken-Gruppe C-Konjugatimpfstoffe, das Ausmaß des erzielten Schutzes ist allerdings unbekannt.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C3- oder C5-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe C verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Menjugate entwickeln.

Obwohl über Symptome eines Meningismus wie Nackenschmerzen und -steifheit oder Photophobie berichtet wurde, gibt es keinen Hinweis darauf, dass der Impfstoff eine Meningokokken-C-Meningitis verursacht. Der Möglichkeit einer zeitgleich auftretenden Meningitis muss daher klinische Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Konjugatimpfstoffe, die das CRM197-Protein, eine nicht-toxische Variante des Diphtherietoxins, enthalten, schützen nicht vor Diphtherie. Es wird empfohlen, die üblichen Impfschemata für Impfstoffe, die Diphtherietoxoid enthalten, beizubehalten.

Bei akuten Infekten oder fieberhaften Erkrankungen ist die Verabreichung von Menjugate zu verschieben, es sei denn, der behandelnde Arzt hält die Verschiebung der Impfung für das größere Risiko. Banale Infekte oder Erkrankungen mit leicht erhöhten Temperaturen sind in der Regel kein Grund, die Impfung zu verschieben.

Bei der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt $\leq$ 28. Schwangerschaftswoche), insbesondere von solchen mit einer Lungenunreife in der Vorgeschichte, ist das potenzielle Risiko einer Apnoe sowie die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über einen Zeitraum von 48 bis 72 Stunden zu berücksichtigen. Da der Nutzen der Impfung bei dieser Säuglingsgruppe hoch ist, sollte die Impfung den Frühgeborenen nicht vorenthalten und auch nicht aufgeschoben werden.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Die Verabreichung von Menjugate bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörung wurde nicht untersucht. Bei Personen, bei denen das Risiko von Blutungen nach intramuskulärer Injektion besteht, ist das Risiko sorgfältig gegen den Nutzen der Impfung abzuwägen.

Es liegen keine Daten zur Anwendung des Impfstoffes bei Personen ab 65 Jahren vor.

Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit – Aufmachung als Spritze: Auch wenn in der Verschlusskappe der Spritze kein Naturkautschuklatex nachweisbar ist, kann eine sichere Anwendung von Menjugate bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Menjugate darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden. Wenn zwei oder mehr Impfstoffe gleichzeitig verabreicht werden, müssen die Injektionen an unterschiedlichen Injektionsstellen, vorzugsweise an verschiedenen Armen oder Beinen, erfolgen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Menjugate mit den folgenden Impfstoffen (für zu injizierende Impfstoffe jedoch an verschiedenen Injektionsstellen) verminderte in klinischen Studien die Immunantwort auf diese anderen Antigene nicht:

- Polio (inaktivierter Polio-Impfstoff [IPV] und oraler Polio-Impfstoff [OPV]);
- Diphtherie [D]- und Tetanus [T]-Toxide allein oder in Kombination mit ganzzelligem [wP] oder azellulärem Pertussisimpfstoff [aP];
- *Haemophilus influenzae* Typ b [Hib] Konjugatimpfstoff;
- Hepatitis-B-Impfstoff [HBV] einzeln verabreicht oder gleichzeitig als Kombinationsimpfstoff, der D, T, Hib, IPV und aP enthält;
- Kombiniertes Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoff;
- heptavalenter Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken (Prevenar). Die Auswirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Menjugate mit einem heptavalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar) und einem hexavalenten Impfstoff [DTaP-HBV-IPV-Hib] auf die Immunantworten wurde bei Kleinkindern untersucht, die im mittleren Alter von etwa 2, 4,5 und 6,5 Monaten geimpft wurden. Die Möglichkeit einer Immuninterferenz wurde nicht für andere zur Grundimmunisierung angewendete Impfschemata untersucht.

Von Studie zu Studie wurden geringfügige Schwankungen hinsichtlich der mittleren geometrischen Antikörpertiter (GMT) beobachtet. Eine mögliche klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist jedoch nicht erwiesen.

In unterschiedlichen Studien mit verschiedenen Impfstoffen hat die gleichzeitige Verabreichung von Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe C mit Kombinationsimpfstoffen, die azelluläre Pertussis-Komponenten enthalten (mit oder ohne IPV, Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hib-Konjugaten), im Vergleich zur getrennten Verabreichung oder zur gleichzeitigen Verabreichung mit ganzzelligen Pertussis-Impfstoffen, nachweislich zu niedrigeren SBA-GMTs geführt. Die Anteile der Personen, die SBA-Titer von mindestens 1:8 oder 1:128 erreichen, werden nicht beeinflusst. Zurzeit ist nicht bekannt, welche möglichen Auswirkungen diese Beobachtungen auf die Dauer des Schutzes haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung dieses Impfstoffes bei schwangeren Frauen.

Tierversuche an Kaninchen in verschiedenen Trächtigkeitsstadien haben nach Verabreichung von Menjugate kein Risiko für den Fötus gezeigt. In Anbetracht der Schwere einer Erkrankung durch Meningokokken der Gruppe C sollte eine Schwangerschaft dennoch kein Ausschlussgrund für eine Impfung sein, wenn ein klares Expositionsrisiko besteht.

Stillzeit

Informationen über die Sicherheit des Impfstoffes während der Stillzeit liegen nicht vor. Vor der Entscheidung, ob die Impfung während der Stillzeit erfolgen soll, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen.

Fertilität

Die Auswirkungen auf die Fertilität wurden weder beim Menschen noch im Tiermodell untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Nach der Impfung wurde sehr selten über Schwindel berichtet. Dies könnte vorübergehend zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind in der Reihenfolge nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Angaben zur Häufigkeit sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden aus allen Altersgruppen berichtet und sind unten aufgeführt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in den Studien am Tag der Impfung sowie an den darauffolgenden Tagen über einen Zeitraum von mindestens 3 und bis zu 6 Tagen erfasst. Die Mehrzahl der Reaktionen war selbstlimitierend und klang innerhalb der Nachbeobachtungszeit ab.

In allen Altersgruppen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Rötung, Schwellung und Druckschmerzen/Schmerzen) sehr häufig (diese Reaktionen wurden bei einem von drei älteren Kindern und bei einem von zehn Kindern im Vorschulalter beobachtet). Diese Reaktionen waren jedoch in der Regel nicht klinisch signifikant. Rötung oder Schwellung von mindestens 3 cm sowie Druckschmerzen, die die Bewegungsfähigkeit länger als 48 Stunden beeinträchtigen, wurden - sofern untersucht - nicht häufig beobachtet.

Fieber von mindestens 38,0°C wird häufig beobachtet (zwischen 1 von 20 Fällen bei Säuglingen und Kleinkindern und 1 von 10 Fällen bei Kindern im Vorschulalter). In der Regel steigt das Fieber jedoch nicht über 39,1°C an, vor allem nicht in den höheren Altersgruppen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern waren nach der Impfung Symptome wie Weinen/Schreien und Erbrechen (Kleinkinder) häufig. Nach der Impfung waren Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Durchfall und Erbrechen (Säuglinge) sehr häufig. Es ist jedoch nicht nachgewiesen, ob diese Symptome mit der Verabreichung von Menjugate oder mit der gleichzeitigen Verabreichung anderer Impfstoffe, insbesondere mit DTP, in Zusammenhang standen.

Sehr häufig wurde über Muskel- und Gelenkschmerzen als unerwünschte Ereignisse bei Erwachsenen und häufig über Schläfrigkeit bei jüngeren Kindern berichtet. Kopfschmerzen traten sehr häufig bei Kindern an weiterführenden Schulen und häufig bei Grundschulern auf.

Nebenwirkungen aus allen Altersgruppen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung und Druckschmerzen/Schmerzen)

Häufig: Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$

Menjugate 10 Mikrogramm Injektionssuspension

Zusätzliche Reaktionen bei Säuglingen (erstes Lebensjahr) und Kleinkindern (zweites Lebensjahr)*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Diarrhö und Appetitlosigkeit, Erbrechen (Säuglinge)

Häufig: Erbrechen (Kleinkinder)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reizbarkeit, Schläfrigkeit und Schlafstörungen

Häufig: Weinen/Schreien

Zusätzliche Reaktionen bei älteren Kindern und Erwachsenen*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit (Erwachsene)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Myalgie und Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Unwohlsein, Kopfschmerzen (Kinder an weiterführenden Schulen)

Häufig: Kopfschmerzen (Grundschul Kinder)

Die Sicherheit von Menjugate in der flüssigen Formulierung wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit 989 Kindern im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren mit derjenigen von Menjugate in der lyophilisierten Formulierung verglichen. Das Sicherheitsprofil beider Formulierungen von Menjugate war vergleichbar.

Während der Anwendung nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen (für alle Altersgruppen)

Die während der Anwendung nach Markteinführung am häufigsten gemeldeten vermuteten Nebenwirkungen schließen Schwindel, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Ohnmacht mit ein.

Die unten aufgeführten Angaben zur Häufigkeit dieser Reaktionen basieren auf den Raten an Spontanmeldungen für diesen Impfstoff und andere Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Gruppe C. Sie wurden ermittelt, indem die Zahl der berichteten Fälle (Zähler) durch die Gesamtzahl der abgegebenen Dosen (Nenner) dividiert wurde.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Lymphadenopathie, Anaphylaxie einschließlich anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Bronchospasmus, Gesichtssödem und Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Schwindel, Krampfanfälle einschließlich Fieberkrämpfe, Ohnmachtsanfälle, Hypästhesie und Parästhesie, Hypotonie

Es gab sehr seltene Berichte über Krampfanfälle nach der Impfung mit Menjugate; die geimpften Personen erholten sich normalerweise wieder schnell. Einige der berichteten Krampfanfälle könnten Ohnmachtsanfälle gewesen sein. Die Melde rate für Krampfanfälle lag unterhalb der Hintergrundinzidenz von Epilepsie bei Kindern. Bei Säuglingen waren die Krampfanfälle gewöhnlich mit Fieber verbunden, es handelte sich wahrscheinlich um Fieberkrämpfe.

Es wurde sehr selten über Sehstörungen und Photophobie nach Impfung mit Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe C berichtet, in der Regel in Verbindung mit anderen neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Schwindel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 . Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz, Purpura, Erythema exsudativum multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Myalgie und Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Impfung vorgenommen wurde

Von Rezidiven des nephrotischen Syndroms wurde in Verbindung mit Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe C berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich, da jede Injektion aus einer Einzeldosis von 0,5 Millilitern besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH07

Menjugate 10 Mikrogramm Injektionssuspension

Immunogenität:

Es wurden keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit durchgeführt.

Die untersuchten Surrogatparameter (SBA, Serum Bactericidal Activity), auf die sich der nachfolgende Text bezieht, wurden auf Grundlage von Komplement humanen Ursprungs ermittelt. SBA-Ergebnisse, die man unter Verwendung von Komplement humanen Ursprungs (hSBA) erhält, sind nicht direkt vergleichbar mit Ergebnissen, die man erhält, wenn man Kaninchenserum als Quelle von Komplement verwendet.

Aus einer klinischen Studie mit Menjugate in der lyophilisierten Formulierung mit 241 Säuglingen, in der ein Impfschema mit Immunisierung im Alter von 2, 3 und 4 Monaten mit einem Impfschema mit Immunisierung im Alter von 2 und 4 Monaten verglichen wurde, liegen Daten über die Anwendung eines Impfschemas zur Grundimmunisierung bestehend aus zwei Dosen vor. Einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung hatten nahezu alle Probanden hSBA-Titer $\geq 1:8$ erreicht (100% bzw. 98 % in den jeweiligen Gruppen). Im Alter von 12 Monaten erreichten 28 Tage nach einer Challenge mit nicht-konjugiertem MenC-Impfstoff alle 50 Probanden, die eine Grundimmunisierung bestehend aus drei Dosen erhalten hatten, sowie 54 der 56 Probanden (96 %), die eine Grundimmunisierung bestehend aus zwei Dosen erhalten hatten, hSBA-Titer $\geq 1:8$.

Im Vergleich mit zugelassenen nicht-konjugierten Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffen konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass die von Menjugate in der lyophilisierten Formulierung hervorgerufene Immunantwort bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen überlegen und bei Erwachsenen vergleichbar ist (siehe Tabelle). Weiterhin induziert Menjugate im Unterschied zu nichtkonjugierten Polysaccharid-Impfstoffen nach der Impfung ein immunologisches Gedächtnis. Daten über die Dauer des Impfschutzes sind jedoch noch nicht verfügbar.

Es liegen keine Daten bei Erwachsenen ab 65 Jahren vor.

Vergleich des Prozentsatzes von Probanden mit Titern bakterizider Antikörper im Serum gegen Meningokokken der Gruppe C $\geq 1:8$ (humanes Komplement), einen Monat nach einer Impfung mit Menjugate oder einem zugelassenen nicht-konjugierten Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff, eingeteilt nach Altersgruppe zu Beginn der Studie

	Alter 1 - 2 Jahre		Alter 3 - 5 Jahre		Alter 11 - 17 Jahre		Alter 18 - 64 Jahre	
	Menjugate n = 237	MenPS ⁽¹⁾ n = 153	Menjugate n = 80	MenPS ⁽¹⁾ n = 80	Menjugate n = 90	MenPS ⁽²⁾ n = 90	Menjugate n = 136	MenPS ⁽²⁾ n = 130
SBA % $\geq 1:8$ (95 % KI) Humanes 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 = zugelassener nicht-konjugierter Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff.

⁽¹⁾ = Gruppe A, C, W-135 und Y, enthält 50 Mikrogramm der Gruppe C pro Dosis.

⁽²⁾ = Gruppe A und C, enthält 50 Mikrogramm der Gruppe C pro Dosis.

In einer randomisierten klinischen Studie mit 989 Kindern im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren wurde die Immunogenität von Menjugate in der flüssigen Formulierung mit derjenigen von Menjugate in der lyophilisierten Formulierung, die mit Wirkstoff aus zwei unterschiedlichen Produktionsstandorten hergestellt wurde, verglichen. Für Menjugate in der flüssigen Formulierung lagen die mittleren geometrischen Titer (GMT) bei 4,69 (4,01 - 5,49); für Menjugate in der lyophilisierten Formulierung lagen die GMT bei 5,6 (4,79 - 6,54) und 6,34 (5,4 - 7,45). Die Antikörperantwort auf beide Formulierungen von Menjugate war vergleichbar. Dies wurde durch das zweiseitige 95 % KI für die Verhältnisse der GMT der entsprechenden Impfstoffgruppen gezeigt, die 28 Tage nach der Impfung innerhalb des vordefinierten Äquivalenzintervalls (0,5 - 2,0) lagen. Zum gleichen Zeitpunkt lag der Anteil der Probanden mit hSBA $\geq 1:8$ bei 60 % (54 - 65) für Menjugate in der flüssigen Formulierung und bei 63 % (57 - 69) bzw. 70 % (64 - 76) für Menjugate in der lyophilisierten Formulierung. Diese Ergebnisse waren konsistent mit dem gepoolten Anteil, der bei Kleinkindern in vorangegangenen Studien mit Menjugate in der lyophilisierten Formulierung beobachtet wurde (63 %, KI 60 - 67).

Es liegen keine Daten bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Monaten mit Menjugate in der flüssigen Formulierung vor.

Entsprechend dem Status von Menjugate als Impfstoff wurden keine pharmakodynamischen Untersuchungen durchgeführt.

Beobachtungen während der Anwendung nach Markteinführung nach einer Impfkampagne im Vereinigten Königreich:

Schätzungen der Impfstoffeffektivität aus dem Routine-Immunisierungsprogramm im Vereinigten Königreich (mit verschiedenen Dosen von drei Konjugatimpfstoffen gegen Meningokokken der Gruppe C) über den Zeitraum seit der Einführung Ende 1999 bis März 2004 zeigten die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung (drei Dosen verabreicht im Alter von 2, 3 und 4 Monaten). Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Grundimmunisierung wurde die Effektivität des Impfstoffes in der Säuglingskohorte auf 93 % (95 % Konfidenz-Intervalle 67, 99) geschätzt. Über ein Jahr nach Abschluss der Grundimmunisierung konnte jedoch eine Abnahme des Impfschutzes eindeutig nachgewiesen werden.

Bis zum Jahr 2007 liegen die Gesamtschätzungen der Effektivität in den Alterskohorten von 1 bis 18 Jahren, die während des initialen Nachhol-Impfprogramms im Vereinigten Königreich eine Impfung mit einer Einzeldosis eines Konjugatimpfstoffes gegen Meningokokken der Gruppe C erhalten haben, zwischen 83 % und 100 %. Die Daten zeigen beim Vergleich der Zeiträume bis zu einem Jahr und ab einem Jahr seit der Immunisierung keine signifikante Abnahme der Effektivität in diesen Alterskohorten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entsprechend dem Status von Menjugate als Impfstoff wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität (embryofetale Studien) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Histidin
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

Angaben zum Adsorbens, siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche oder die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Menjugate wird folgendermaßen dargeboten:

Eine Spritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylgummi) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien- Gummi Typ II), gefüllt mit 0,6 ml Impfstoff.

oder

Eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylgummi), gefüllt mit 0,6 ml Impfstoff.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Spritze:

Die Spritze mit dem Impfstoff vor der Verabreichung vorsichtig schütteln. Die Verschlusskappe von der Spritze entfernen und eine geeignete Nadel auf die Spritze aufsetzen. Den Impfstoff vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Vor der Injektion des Impfstoffes ist sicherzustellen, dass sich keine Luftblasen in der Spritze befinden. Werden Schwebstoffe und/oder Veränderungen der physikalischen Beschaffenheit festgestellt, darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

Durchstechflasche:

Die Durchstechflasche mit dem Impfstoff vorsichtig schütteln. Mit einer Spritze und einer geeigneten Nadel (21G, 40 mm Länge) den gesamten Inhalt der Durchstechflasche aufziehen. Vor der Injektion die Nadel gegen eine für die Verabreichung geeignete Nadel austauschen. Den Impfstoff vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Vor der Injektion des Impfstoffes ist sicherzustellen, dass sich keine Luftblasen in der Spritze befinden. Werden Schwebstoffe und/oder Veränderungen der physikalischen Beschaffenheit festgestellt, darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11657.01.2

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13.07.2016

Datum der Erteilung der Verlängerung:

20.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

03.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig