

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVEJ(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Ansøger	Særnavn Navn	Styrke *	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (Koncentration)
England	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS England		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml
Belgien	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B-1330 Rixensart, Belgien		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml
Grækenland		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grækenland	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml
Irland		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irland	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml
Polen		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, England	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml
Spanien		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Spanien	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse	0,5 ml

* Hib PRP - Haemophilus influenzae type B polyribosylribitolphosphat
TT - tetanustoksin
MenC PSC - Neisseria meningitis serogruppe C polysaccharid

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN FREMLAGT AF EMA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF MENITORIX

Menitorix er et frysetørret vaccinepræparat, som består af 5µg rensed *H. influenzae* type b kapsulær polysaccharid, polyribosylribitolfosfat (PRP) og 5µg meningokok kapsulær polysaccharid af gruppe C (PSC), begge direkte konjugeret til tetanustoksoid (TT) transportørprotein. Produktet anvendes til aktiv immunisering af spædbørn fra 2-månedersalderen og små børn op til 2 år til forebyggelse af invasive sygdomme forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b (Hib) og *Neisseria meningitidis* gruppe C (MenC) og administreres via intramuskulær injektion.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte en ansøgning om markedsføringstilladelse for Menitorix via proceduren for gensidig anerkendelse på baggrund af markedsføringstilladelsen udstedt af Storbritannien. Henvisningsproceduren blev indledt med Storbritannien som referencemedlemsstat (RMS). På grund af betænkeligheder hos de berørte medlemsstater Grækenland, Polen og Spanien vedrørende store problemer med sikkerhed og effekt og de immunologiske beskyttelseskorrrelater betragtede de den indsendte kliniske dokumentation som utilstrækkelig til at fastslå klinisk effekt og sikkerhed for Menitorix og betragtede produktet som en helt ny konjugeret, bivalent vaccine. Disse spørgsmål blev henvist til CHMP under henvisningsproceduren i henhold til artikel 29 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, af 26. april 2007.

Efter den indledende bedømmelse mente CHMP, at de fremlagte sikkerheds- og immunogenicitetsdata under undersøgelsesbetingelserne var tilstrækkelige til at kunne bedømme risk/benefit-forholdet ved anvendelse af *Menitorix* til priming og/eller boosting, og at de kunne anvendes til bedømmelse af den sandsynlige beskyttelse, vaccinen vil give. Grunden til, at den udleverede database blev accepteret, var dels størrelsen af sikkerhedsdatabasen fra de kliniske undersøgelser, dels lighederne imellem denne nye vaccine og allerede godkendte produkter. Dette understøttes yderligere af det faktum, at de tilgængelige sikkerhedsdata ikke tyder på usædvanlige problemer. CHMP vurderede imidlertid, at der var problemer med den langsigtede persistens af antistoffer, om sikkerhedsdatasættet var tilstrækkeligt i lyset af CHMP's retningslinjer for klinisk vurdering af nye vacciner og med *Menitorix*' indikation til såvel priming som boosting. CHMP vedtog en liste over uafklarede spørgsmål, som ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle besvare, og bad arbejdsgruppen vedrørende vacciner (VWP) overveje de samme udestående spørgsmål. VWP vurderede de nye, indsendte data sammen med de allerede indsendte data og var enig i, at sikkerheds- og immunogenicitetsdataene er tilstrækkelige og tilfredsstillende til at understøtte godkendelsen af *Menitorix*. Dataene understøtter brugen af *Menitorix* til priming hos spædbørn og til boosting i det andet leveår samt til boosting af små børn, som har fået priming med *Menitorix* eller med andre Hib- og MenC-konjugatvacciner.

For at drøfte betydningen af 18-måneders post-booster-data i undersøgelse 022 for den langvarige beskyttelse imod MenC, især for dem, som får den primære vaccination med *Menitorix*, har ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgået de foreliggende data om antistoftitre og vaccins effektivitet efter administrering af en enkelt dosis mono-komponent-vaccine i det andet leveår. Data fra produktresuméer, faglitteratur og data, som er genereret under den kliniske udvikling kombineret med nye overvågningsdata fra Storbritannien og Canada, tyder på, at vaccins effektivitet forblev høj hos personer, hvor effekten af vaccinen ikke var igangsat (priming), men som i deres andet leveår var blevet vaccineret med en enkelt dosis. Baseret på SBA-MenC-titre og SBA GMT fra undersøgelser og på grund af effektiviteten af mono-komponent-MenC konjugatvacciner i enkeltdoser hos små børn, som ikke har fået priming, konkluderede ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen, at *Menitorix*' langsigtede effekt er mindst lige så god som den, som er observeret i denne aldersgruppe i Storbritannien og Canada, om ikke bedre. E igangværende undersøgelse genererer langsigtede SBA-data, samtidig med at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen også har forpligtet sig til at overvåge forekomsten af antistoffer i de efterfølgende undersøgelser 023, 024, 025 og 026 i overensstemmelse med "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population" (CPMP/ICH/2711/99).

CHMP vurderede, at dataene tyder på, at *Menitorix*' sandsynlige langsigtede beskyttelse ikke bør give anledning til bekymring ved brug til priming og boosting eller til boosting hos børn, som har fået priming med andre MenC-konjugatvacciner. Derudover mener CHMP ikke, at man alene på baggrund af data om persistens af SBA-titre i op til 5 år efter boosting med *Menitorix* kan forudsige, at vaccinationen har en beskyttende effekt på længere sigt. Dette kan kun bedømmes via detaljeret sygdomsovervågning. CHMP er derfor enig i det foreslåede, reviderede produktresumé, som nøjagtigt og omfattende afspejler den store datamængde, som allerede er indsamlet med hensyn til den immunitet, denne vaccine giver.

For yderligere at retfærdiggøre, at sikkerhedsdatabasen over børn, som har fået priming eller boosting med *Menitorix*, er tilstrækkelig, udleverede ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen yderligere data fra to nylige undersøgelsesrapporter. Dette forøgede den totale database med yderligere 1131 personer, som havde fået i alt 2992 doser *Menitorix*. De nye, samlede tal er derfor 3293 spædbørn vaccineret med *Menitorix* enten som en primær vaccination eller som booster og 578 spædbørn vaccineret med 1713 doser nært beslægtede Hib-MenC-formuleringer.

Incidensen af spontane grad 3-symptomer, som menes at have relation til vaccination eller boostervaccination i de tidligere indsendte data, var meget lav og ens i undersøgelsesgrupperne. De to nye undersøgelser udviser lignende data. *Menitorix* har været anvendt i Storbritannien siden september 2006, og der er til dato udsendt tre halvårslige PSUR med beroligende lave rapporteringstal og ingen nye sikkerhedsmæssige problemer. Derved er ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen i stand til at konkludere, at sikkerhedsprofilen afspejles korrekt i de centrale sikkerhedsoplysninger. Afsnit 4.8 i produktresuméet for *Menitorix* er imidlertid ajourført efter flere rapporter om mistanke om bivirkninger. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen vurderer, at omfanget af den totale sikkerhedsdatabase er fuldstændigt i overensstemmelse med anbefalingerne i CHMP's *Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines*, og at den er tilstrækkeligt stor til at kunne identificere usædvanlige hændelser.

CHMP har vurderet, at de indsendte sikkerhedsdata tyder på, at de lokale og systemiske uønskede hændelser, som blev observeret under de kliniske undersøgelser, var som forventet med hensyn til typer og frekvenser for en polysaccharid-protein konjugatvaccine og udviste samme reaktogenicitet som andre mono-komponent MenC- og Hib-vacciner i forskellige kliniske undersøgelser. Data efter markedsføring gav ikke anledning til nye bekymringer, og vaccinen's tilfredsstillende sikkerhedsprofil blev understøttet af sikkerhedsdata rapporteret i PSUR 3 på baggrund af brug af *Menitorix* hos cirka 0,6 millioner små børn som booster-dosis for Hib og MenC i Storbritannien. Derfor har CHMP vurderet, at størrelsen af sikkerhedsdatabasen allerede var tilfredsstillende, før data forelå fra den yderligere kliniske undersøgelse, og at det samlede omfang med den nye information, der er indsendt, ligger et stykke over det foreslåede minimum i CHMP's retningslinjer. Samlet set vurderer CHMP, at sikkerhedsdatabasen er af passende størrelse og med tilfredsstillende indhold, og at den understøtter brugen af *Menitorix* til priming hos spædbørn og boosting i det andet leveår hos børn, som har fået priming med *Menitorix* eller andre Hib- og MenC-konjugatvacciner.

Konklusioner med hensyn til effekt og sikkerhed

Immunogenecitetsdataene tyder på, at *Menitorix* er mindst lige så effektiv som de godkendte PRP-T og MenC-konjugatvacciner, når det anvendes til priming og/eller boosting i overensstemmelse med produktresuméet. *Menitorix* kan anvendes til boosting af små børn, som har fået priming med denne vaccine eller andre godkendte Hib- og MenC-konjugatvacciner. CHMP mener, at *Menitorix* under undersøgelsesbetingelserne giver tilstrækkelig immunrespons hos begge konjugatkomponenter til at yde en beskyttelse, som forventes at være mindst lige så god som de godkendte sammenlignende præparaters. Virksomheden har allerede planlagt at bedømme den langsigtede persistens for antistoffet. For at afslutte denne procedure skal virksomheden formelt forpligte sig til at forsyne de relevante lokale, kompetente myndigheder med data til bedømmelse fra de mere langsigtede opfølgingsundersøgelser 010/022 og 013 med forventet tidsplan.

Den totale sikkerhedsdatabase fra de kliniske undersøgelser består nu af 3293 spædbørn, som er vaccineret med *Menitorix* enten som primær vaccination eller som booster, og 578 spædbørn

vaccineret med 1713 doser nært beslægtede Hib-MenC-formuleringer. Databasen overstiger derfor den størrelse, som er foreslået i CHMP's retningslinjer for helt nye vacciner.

Menitorix' lighed med allerede godkendte produkter og det faktum, at de tilgængelige sikkerhedsdata ikke tyder på usædvanlige problemer, er begge årsager til at acceptere de udleverede databaser. Regimer, som indeholder *Menitorix*, var ikke mere reaktogene end de sammenlignende regimer, hvor den samme totale række af antigener blev administreret.

Endelig er overvågningsdata indhentet efter markedsføringen i Storbritannien beroligende. De udleverede sikkerheds- og immunogenicitetsdata er tilstrækkelige til at kunne fastlægge, at der er et gunstigt risk/benefit-forhold ved anvendelse af *Menitorix* til priming hos spædbørn og/eller boosting i det andet leveår. De seneste ajourføringer af produktresuméet afspejler de totale data, der indtil videre er tilgængelige.

I overensstemmelse med disse konklusioner vurderede CHMP, at *Menitorix* (GSK Bio) er acceptabelt til registrering.

Baseret på

- bedømmelsesrapporten fra rapportøren og medrapportøren
- ansøgerens/indehaveren af markedsføringstilladelsens svar på spørgsmål fra CHMP
- den faglige drøftelse i udvalget

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse for *Menitorix* med ændringer i de relevante afsnit af patientinformationen og med forpligtelser, som skal opfyldes. Den reviderede produktinformation (produktresumé, etikettering og indlægsseddel) findes i bilag III til udtalelsen. Betingelserne for markedsføringstilladelsen findes i bilag IV.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Menitorix, og associerede navne (se Bilag I) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Konjugeret *Haemophilus* type b- og *Meningokok* gruppe C-vaccine
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder hver dosis (0,5 ml):

Haemophilus type b-polysaccharid (polyribosylribitolphosphat)	5 mikrogram
konjugeret til tetanustoksin som bæreprøtein	12,5 mikrogram
<i>Neisseria meningitis</i> serogruppe C (stamme C11) polysaccharid	5 mikrogram
konjugeret til tetanustoksin som bæreprøtein	5 mikrogram

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver og klar farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering af spædbørn og børn i alderen fra 2 måneder op til 2 år til forebyggelse af invasive sygdomme forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b (Hib) og *Neisseria meningitis* serogruppe C (MenC).

Se også pkt. 4.4.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Primærvaccination af børn fra 2 måneder op til 12-måneders alderen:

Tre injektioner á 0,5 ml gives med mindst 1 måneds interval.

Der findes ingen data for anvendelsen af Menitorix ved 1. og 2. vaccination i det primære vaccinationsprogram og derefter en anden Hib og/eller konjugeret MenC-vaccine ved efterfølgende vaccinationer. Det anbefales at børn, som får Menitorix ved 1. vaccination i det primære vaccinationsprogram, også får denne vaccine ved 2. og 3. vaccination.

Boostervaccination:

Det er nødvendigt, at give børn en boostervaccination af Hib og MenC efter den primære vaccination. Hib boostervaccination skal gives før 2-års alderen til børn, som i det primære børnevaccinationsprogram tidligere har fået en kombineret acellulær pertussis-vaccine indeholdende Hib.

En enkelt (0,5 ml) dosis Menitorix kan bruges til at booste immuniteten for Hib og MenC hos børn, som tidligere har fuldstændt et primært vaccinationsprogram med Menitorix eller andre Hib eller MenC konjugerede vacciner. Tidspunktet for boostervaccination skal følge de tilgængelige nationale anbefalinger og gives normalt fra 12-måneders alderen og opefter og inden 2-års alderen.

På grund af manglende data for sikkerhed og effekt bør Menitorix ikke bruges til børn over 2 år. Immunogenisitetsdata efter længere tids anvendelse af Menitorix som primær- og boostervaccination er endnu ikke tilgængelige. (se pkt. 5.1).

Menitorix bør kun indgives som intramuskulær injektion, fortrinsvis i den anterolaterale del af låret. For børn i alderen 12 til 24 måneder kan vaccinen gives i regio deltoidea (se også pkt. 4.4 og 4.5)

Menitorix må ikke under nogen omstændigheder administreres intravaskulært, intradermalt eller subkutant.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, tetanustoksin eller over for nogle af hjælpestofferne (se pkt. 2 og 6.1).

Overfølsomhedsreaktioner efter tidligere administration af Menitorix.

Akut alvorlig febril sygdom. Forekomsten af en mindre infektion er dog ikke en kontraindikation for vaccination.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle injicerbare vacciner skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration.

En udredning af anamnesen (specielt med hensyn til tidligere vaccinationer og forekommende bivirkninger) og en klinisk undersøgelse bør foretages inden vaccination.

Vaccinen skal injiceres med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller en bløderforstyrrelse. Der er ingen tilgængelige data for subkutan administration af Menitorix, og risikoen for toksisk virkning eller reduceret effekt som følge af denne administrationsvej er ikke kendt.

Menitorix vil kun give beskyttelse mod *Haemophilus influenzae* type b og *Neisseria meningitis* gruppe C. Som for alle andre vacciner, giver Menitorix ikke fuldstændig beskyttelse hos alle de vaccinerede personer.

Der er ingen data tilgængelig vedrørende administration af Menitorix til småbørn, som ikke allerede er eksponeret med Hib og MenC konjugater.

Der er ingen data tilgængelig for administration af Menitorix til børn med immundefekt.

For personer med nedsat immunforsvar (uanset om det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk fejl, HIV-infektion eller andre årsager) vil et beskyttende immunrespons for Hib and MenC konjugater muligvis ikke blive opnået.

Personer med komplement sygdomme eller med funktionel eller anatomisk asplenia opnår et immunrespons for Hib og MenC konjugerede vacciner; graden af den opnåede beskyttelse er dog ukendt.

Der er ingen data tilgængelig for administration af Menitorix til for tidligt fødte børn. Graden af den opnåelige beskyttelse er derfor ukendt.

Selvom symptomer på meningitis, som nakkesmerter/stivhed eller photophobia er set som følge af administration af andre MenC konjugerede vacciner, er der ingen tegn på, at MenC konjugerede vacciner fremkalder meningitis. Klinisk opmærksomhed på risikoen for en tilfældig meningitis skal fastholdes.

Immunisering med denne vaccine erstatter ikke rutinemæssig immunisering med tetanus.

Da Hib-kapslet polysaccharid antigen udskilles i urinen, kan en positiv urin-antigen-test ses i 1-2 uger efter vaccination. Andre diagnostiske test, som ikke baseres på måling af kapslet antigen i urinen, bør anvendes til bestemmelse af Hib-infektioner i denne periode.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Menitorix må ikke blandes med andre vacciner i samme injektionssprøjte.

Forskellige injicerbare vacciner skal administreres på forskellige injektionssteder.

Forskellige forsøg med godkendte, konjugerede monovalente meningokokker gruppe C-vacciner, som er administreret sammen med kombinationsvacciner indeholdende difteri-, tetanus- og acellulær pertussiskomponenter (med og uden inaktiveret polio virus, hepatitis B overflade antigen eller konjugeret Hib [f.eks. DTPa-HBV-IPV-Hib*]), har vist at give lavere geometriske gennemsnitstiter (GMT) for serumbakterielt antistof (SBA) sammenlignet med separat administration eller administration i kombination med helcellepertussis-vaccine. Forholdene til opnåelse af SBA-titer på mindst 1:8 påvirkes ikke. På nuværende tidspunkt er de potentielle konsekvenser af disse observationer for varigheden af beskyttelse ukendt.

I kliniske forsøg med de primære vaccinationsprogrammer blev Menitorix administreret samtidig (på hver sit lår) med en DTPa-HBV-IPV vaccine. Responset for alle samtidigt administrerede antigener var tilfredsstillende og sammenlignelige med det opnåede respons i kontrolgrupperne, som fik DTPa-HBV-IPV-Hib* samtidig med en konjugeret MenC-vaccine (MenCC) eller DTPa-HBV-IPV* samtidig med en Hib konjugeret vaccine og ingen MenCC. Immunresponsen for Hib og MenC komponenterne i Menitorix er kun vurderet i kliniske forsøg med primær vaccination med samtidig administration af DTPa-IPV* eller DTPa-HBV-IPV* vacciner.

I et forsøg med primær vaccination sås sammenlignelige immunrespons ved samtidig administration af en undersøgelsesvaccine, der indeholdt samme mængde konjugeret Hib og MenC saccharid som i Menitorix med DTPa- HBV-IPV*, og en godkendt, konjugeret pneumokoksaccharid-vaccine (de tre injektioner blev givet på anatomisk fjerntliggende steder). Resultaterne blev sammenlignet med de syv pneumokok serotyper, som blev opnået i en gruppe, som modtog DTPa-HBV-IPV* samtidig med Hib (konjugeret til tetanustoksin) og en godkendt, konjugeret pneumokoksaccharid-vaccine.

Der er ingen data for samtidig administration af Menitorix med helcellepertussis og oral poliomyelitisvacciner. Interferens er dog ikke at forvente.

I et forsøg med boostervaccination mod Hib og MenC, blev Menitorix administreret samtidig (på hver sit lår) med 1. dosis af en kombineret mæslinge-, fåresyge- og røde hunde- (MFR) vaccine. Immunresponsen for antigenet for begge vacciner ved samtidig administration blev ikke påvirket sammenlignet med de to kontrolgrupper, som modtog enten Menitorix eller MFR alene (se pkt. 4.8 og 5.1)

* GlaxoSmithKline kombinationsvaccine.

4.6 Graviditet og amning

Menitorix er ikke beregnet til brug for voksne. Der foreligger ingen oplysninger om vaccinenes sikkerhed under graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

- Kliniske forsøg

I kliniske forsøg blev Menitorix administreret i et primærprogram (N = 1171) med 3 doser eller som booster-dosis (N = 991). Samtidig med, at Menitorix blev administreret i et 3-dosis-primærvaccinationsprogram, blev en DTPa-HBV-IPV* vaccine (N = 796) eller en DTPa-IPV vaccine* (N = 375) også givet. Bivirkninger, som fremkom under disse forsøg, blev overvejende set inden for 48 timer efter vaccination.

I to kliniske forsøg (N = 578), blev Menitorix administreret samtidig med en mæslinge-, fåresyge- og røde-hunde-vaccine (MFR). I det ene af disse forsøg var hyppigheden af bivirkninger, observeret for personer (N = 102), som modtog Menitorix samtidig med MFR* vaccine sammenlignelig med dem, som blev observeret i den gruppe, som kun modtog MFR-vaccine (N = 91), eller som kun modtog Menitorix (N = 104) (se pkt. 4.5 og 5.1)

De bivirkninger, som anses for muligvis at være relateret til vaccination, er kategoriseret efter følgende frekvens.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($\geq 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

I hver frekvensgruppe er bivirkningerne listet med faldende alvorlighed.

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelig: Irritabilitet

Ikke almindelig: Gråd

Nervesystemet

Meget almindelig: Sløvhed

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig: Appetitløshed

Ikke almindelig: diaré, opkastning

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Dermatitis atopica

Sjælden: Udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Feber (rektal $\geq 38^\circ\text{C}$), hævelse, smerte, rødme

Almindelig: Reaktioner ved injektionssted

Ikke almindelig: Feber (rektal $> 39,5^\circ\text{C}$), utilpashed

- Post-marketing

Følgende bivirkninger er set efter administration af Menitorix:

Allergiske reaktioner (inklusive nældefeber og anafylaktiske reaktioner), lymfeknudesvulst, svimmelhed, feberkramper, hypotoni, hovedpine.

- Andre mulige bivirkninger

Følgende er ikke set i forbindelse med administration af Menitorix, men er ofte set ved almindelig brug af godkendte konjugerede meningokok gruppe C-vacciner:

Alvorlige hudreaktioner, kollaps eller shocktilstand, besvimelsesanfald, kramper hos personer, som i forvejen lider af krampeanfald, hypoæstesi, paræstesi, tilbagefald af nefrotisk syndrom, artralgi, petecchie og/eller purpura.

* GlaxoSmithKline kombinationsvaccine.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: bakteriel vaccine, ATC-kode: J07AG53

Primær vaccinationsprogram

Antistofresponset er i kliniske forsøg vurderet en måned efter to doser og igen efter afslutningen af det primære 3-dosis-vaccinationsprogram med Menitorix (administreret sammen med DTPa-HBV-IPV eller DTPa-IPV vacciner). Vaccinationerne er givet til 814 børn ved ca. 2, 3, 4 måneder eller 2, 4, 6 måneder.

Procentdelen af børn med antistoftitre $\geq$ "assay cut off" en måned efter primærvaccination med Menitorix givet samtidig med en DTPa-IPV*- eller DTPa-HBV-IPV*-vaccine var følgende:

Antistof		2-3-4-måneders program	
		efter to doser N = 93	Efter tre doser N = 330†
Anti-PRP	$\geq 0,15$ mikrogram/ml	96,8 %	100,0 %
	≥ 1 mikrogram/ml	76,3 %	97,3 %
	GMC (mikrogram/ml)	3,40	11,18
rSBA-MenC	$\geq 1:8$	100,0 %	98,8 %
	$\geq 1:32$	98,9 %	97,9 %
	$\geq 1:128$	98,9 %	92,4 %
	GMT	679,6	685,5

N = antal børn med tilgængelige resultater

% = procentdel af børn med en titer lig med eller over "the cut-off"

PRP = polyribosylribitolphosphat

rSBA-MenC = serumbaktericid antistof mod meningokok polysaccharid C ved kaninkomplement

GMC eller GMT = geometrisk middelantistofkoncentration eller titer

† = børn ≤ 18 uger ved tredje dosis af Menitorix

Antistof		2-4-6-måneders program	
		efter to doser N = 111	efter tre doser N = 111
Anti-PRP	$\geq 0,15$ mikrogram/ml	96,4 %	100,0 %
	≥ 1 mikrogram/ml	74,8 %	97,3 %
	GMC (mikrogram/ml)	3,26	12,84
rSBA-MenC	$\geq 1:8$	100,0 %	100,0 %
	$\geq 1:32$	100,0 %	100,0 %
	$\geq 1:128$	96,4 %	99,1 %
	GMT	847,2	2467,1

N = antal børn med tilgængelige resultater

% = procentdel af børn med en titer lig med eller over "the cut-off"

PRP = polyribosylribitolphosphat

rSBA-MenC = serumbaktericid antistof mod meningokok polysaccharid C ved kaninkomplement

GMC eller GMT = geometrisk middellantistofkoncentration eller titer

Vedholdende antistof er eftervist for Hib i tre kliniske forsøg (N = 217), hvor 98,2 % af børnene havde en anti-PRP-koncentration på $\geq 0,15$ mikrogram/ml ved 11-18-måneders alderen, det vil sige 7-14 måneder efter afslutningen af 3-dosis-primærprogrammet med Menitorix.

I tre kliniske forsøg (N = 209) havde 92,3 % af børnene en SBA-MenC titer $\geq 1/8$ ved 11-18-måneders alderen, det vil sige 7-14 måneder efter afslutningen af 3-dosis-primærprogrammet med Menitorix. Alle børn responderede immunologisk på en dosis på 10 µg ukonjugeret gruppe C meningococ polysaccharid med 33 gange forøgelse i SBA-titer, hvilket demonstrerer immun-memory-inducering ved det primære vaccinationsprogram.

Boostervaccination

Procentdelen af børn med en antistoftitre $\geq$ "assay cut-off" en måned efter boostervaccination med Menitorix administreret alene eller samtidig med en DTPa-HBV-IPV*-vaccine var følgende:

	Primær vaccination		
	Børn eksponeret med 3 doser af Menitorix* N = 123	Børn eksponeret med 2 doser af NeisVac-C** N = 167	Børn eksponeret med 3 doser af Meningitec** eller Menjugate** N = 96
Anti-PRP-antistoffer			
$\geq 0,15$ mikrogram/ml	100,0 %	100,0 %	100,0 %
≥ 1 mikrogram/ml	100,0 %	98,8 %	99,0 %
GMC (mikrogram/ml)	56,72	77,15	30,27
rSBA-MenC			
$\geq 1:8$	100,0 %	99,4 %	98,9 %
$\geq 1:32$	100,0 %	99,4 %	97,9 %
$\geq 1:128$	99,2 %	99,4 %	92,6 %
GMT	4172,5	11710,5	685,0

N = antal børn med tilgængelige resultater

PRP = polyribosylribitolphosphat

rSBA-MenC = serumbaktericid antistof mod meningokok polysaccharid C ved kaninkomplement

GMC eller GMT = geometrisk middellantistofkoncentration eller titer

% = procentdel af børn med en titer lig med eller over "the cut-off"

* = samtidig administration med DTPa-HBV-IPV

** = samtidig administration med DTPa-Hib-TT vacciner

Procentdelen af børn med en antistoftitre $\geq$ "assay cut-off" en måned efter boostervaccination med Menitorix administreret samtidig med en mæslinge-fåresyge-røde-hunde-vaccine (MFR)* var følgende:

	Primær vaccination		
	Børn eksponeret med 3 doser af Menitorix* N = 349	Børn eksponeret med 3 doser af Meningitec + Pediacel N = 115	Børn eksponeret med 3 doser af godkendt Meningitec** eller Menjugate** N = 96
Anti-PRP-antistoffer			

≥ 0,15 mikrogram/ml	100 %	100 %	100 %
≥ 1 mikrogram/ml	100 %	100 %	97,9 %
GMC (mikrogram/ml)	93,19	44,27	37,17
rSBA-MenC			
≥ 1:8	99,1 %	95,6 %	98,9 %
≥ 1:32	98,8 %	94,7 %	96,8 %
≥ 1:128	97,7 %	86,0 %	89,5 %
GMT	2193,7	477,9	670,2

N = antal børn med tilgængelige resultater

PRP = polyribosylribitolphosphat

rSBA-MenC = serumbaktericid antistof mod meningokok polysaccharid C ved kaninkomplement

GMC eller GMT = geometrisk middellantistofkoncentration eller titer

% = procentdel af børn med en titer lig med eller over "the cut-off"

* = samtidig administration med DTPa-IPV vacciner

** = samtidig administration med DTPa-Hib-TT vacciner

Antistofniveauet blev målt 18 måneder efter administration af Menitorix booster-dosis hos 14-månder gamle børn, som tidligere var blevet eksponeret for enten Menitorix ved 2-, 4- og 6-måneders alderen eller NeisVac-C ved 2-, 4-måneders alderen (og en DTPa/Hib vaccine ved 2-, 4-, 6-måneders alderen). Der findes resultater for SBA-MenC fra 177 børn og for anti-PRP fra 178 børn. I alt havde 92,7 % af de 177 børn en SBA-MenC titer på mindst 1:8, og 99,4 % af de 178 børn havde en anti-PRP-antistofkoncentration på mindst 0,15 mikrogram/ml. I den gruppe, som blev eksponeret med Menitorix både som primærvaccination og boostervaccination, havde 49/56 (87,5 %) en SBA-MenC titer på mindst 1:8, og 56/56 (100 %) havde en antistofkoncentration på mindst 0,15 mikrogram/ml. I den gruppe, som blev eksponeret med NeisVac-C som primærvaccination, havde 115/121 (95 %) en SBA-MenC titer på mindst 1:8 og 121/122 (99,2 %) havde en anti-PRP-antistofkoncentration på mindst 0,15 mikrogram/ml. Der var ingen signifikant forskel mellem de to gruppers andelen af en SBA-MenC-titer på mindst 1:8 eller en anti-PRP-antistofkoncentrationer på mindst 0,15 mikrogram/ml.

Et estimat af vaccine-effektiviteten fra rutineimmuniseringsprogrammet i UK (som anvender forskellige kvantiteter af tre konjugerede meningokok gruppe C-vacciner), der dækker perioden fra introduktionen i slutningen af 1999 til marts 2004, har vist behovet for en booster-dosis efter det primære program (tre doser administreret ved 2, 3, og 4 måneder). Inden for et år efter afslutningen af det primære program var vaccineeffektiviteten hos spædbørnskohorten estimeret til 93 % (95 % konfidensinterval 67-99 %). Dog er der et år efter afslutningen af det primære program set klar evidens for faldende beskyttelse. Estimerer for effektiviteten, baseret på et lille antal tilfælde op til i dag, indikerer, at der også er faldende beskyttelse hos børn, som tidligere har modtaget en enkelt dosis i småbørnsalderen. Effektiviteten i alle andre aldersgrupper (op til 18 år) eksponeret med en enkelt dosis, har indenfor 1 år eller mere efter vaccination indtil nu været på ca. 90 % eller derover.

* GlaxoSmithKline kombinations vaccine.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Evaluerings af farmakokinetiske egenskaber er ikke påkrævet for vacciner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra hhv. konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitets undersøgelser med enkelt og gentagne doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Trometamol

Saccharose

Solvens:

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution bør vaccinen straks injiceres eller opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Såfremt den rekonstituerede vaccine ikke er brugt inden for 24 timer, skal den kasseres.

Eksperimentelle data viser, at den rekonstituerede vaccine også kan opbevares i op til 24 timer ved en temperatur på 25 °C. Såfremt den rekonstituerede vaccine ikke er brugt inden for 24 timer, skal den kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver i hætteglas (type I-glas) med en prop (butyl-gummi), 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (butyl-gummi) med eller uden separate kanyler i følgende pakningsstørrelser:

- 1 hætteglas med pulver og 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, med eller uden 2 separate kanyler.
- 10 hætteglas med pulver og 10 fyldte injektionssprøjter med solvens, med eller uden 2 separate kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den rekonstituerede vaccine skal undersøges visuelt for partikler og/eller variation i fysiske forhold inden administration. I tilfælde af, at en af delene observeres, kasseres vaccinen.

Vaccinen skal rekonstitueres ved at tilsætte hele indholdet af den medfølgende solvens til hætteglasset indeholdende pulveret. Efter tilsætning af solvens til pulveret skal sammenblandingen rystes godt, indtil pulveret er fuldstændig opløst i solvensen.

Den rekonstituerede vaccine er en klar og farveløs opløsning. Injicer hele indholdet af hætteglasset.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Menitorix, og associerede navne (se Bilag I) pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Konjureret *Haemophilus* type b- og *Meningokok* gruppe C-vaccine
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder hver dosis (0,5 ml):

<i>Haemophilus</i> type b-polysaccharid (polyribosylribitolphosphat)	5 mikrogram
konjureret til tetanustoksin som bæreprotein	12,5 mikrogram
<i>Neisseria meningitis</i> serogruppe C (stamme C11) polysaccharid	5 mikrogram
konjureret til tetanustoksin som bæreprotein	5 mikrogram

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver:

Trometamol
Saccharose

Solvens:

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas: Pulver
1 fyldt injektionssprøjte: Solvens
1 dosis (0,5 ml)

1 hætteglas: Pulver
1 fyldt injektionssprøjte: Solvens
2 kanyler
1 dosis (0,5 ml)

10 hætteglas: Pulver
10 fyldte injektionssprøjter: Solvens
10 x 1 dosis (0,5 ml)

10 hætteglas: Pulver
10 fyldte injektionssprøjter: Solvens
20 kanyler
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug
Omrystes før brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke injiceres intravenøst.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke fryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaffes i overensstemmelse med nationale regler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Nykær 68
2605 Brøndby

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot
[Udfyldes nationalt]

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Menitorix, og associerede navne (se Bilag I) solvens til injektionsvæske, opløsning [Se Bilag I – Udfyldes nationalt]
i.m.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Menitorix, og associerede navne (se Bilag I) pulver til injektionsvæske, opløsning
Konjugeret Haemophilus type b- og Meningokok gruppe C-vaccine [Se Bilag I – Udfyldes nationalt]
i.m.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL INFORMATION TIL BRUGEREN

Menitorix, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning [Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

Konjugeret *Haemophilus* type b- og *Meningokok* gruppe C-vaccine

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn bliver vaccineret.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Menitorix til dit barn personligt. Lad derfor være med at give Menitorix til andre.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Menitorix' virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før dit barn vaccineres med Menitorix
3. Sådan skal du bruge Menitorix
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Menitorix
6. Yderligere oplysninger

1. MENITORIX' VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Menitorix er en vaccine, som kan gives til børn i alderen fra 2 måneder og op til 2 år, til forebyggelse af smitsomme sygdomme, som skyldes bakterierne *Haemophilus influenzae* type b (Hib) og *Neisseria meningitis* gruppe C (MenC). Vaccinen virker ved, at kroppen danner sit eget forsvarssystem (antistoffer) mod disse bakterier. Vaccinen giver ikke i sig selv Hib og MenC.

- ***Haemophilus influenzae* type b (Hib):** Hib-bakterier giver oftest meningitis (betændelse i hjernehinden eller rygmarvshinden). Selv efter at man er blevet rask efter meningitis (Hib), kan der være komplikationer som psykisk udviklingshæmning, spastisk lammelse, døvhed eller epilepsi. Infektion med Hib bakterier kan også give livstruende betændelse i halsen med alvorlige hævelser, der kan medføre kvælning. Mere sjældent kan bakterierne give betændelse andre steder i kroppen, specielt i lungerne (lungebetændelse) og i knogler og led.
- ***Neisseria meningitis* gruppe C (MenC):** Lige som Hib bakterier, giver MenC-bakterier oftest meningitis. De kan også give alvorlige betændelse i blodet, som kan spredes rundt i kroppen.

Vaccination er den bedste måde at beskytte sig mod sygdomme, som skyldes disse bakterier. Dog kan ingen vaccine give fuldstændig og livslang beskyttelse for alle de personer som vaccineres. Menitorix kan kun beskytte mod meningitis og betændelse, som skyldes bakterierne *Haemophilus influenzae* type b (Hib) og *Neisseria meningitis* gruppe C (MenC). Menitorix beskytter ikke mod meningitis, som skyldes andre bakterier eller virus, heller ikke andre typer og grupper af *Haemophilus* eller *Neisseria* bakterier.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DIT BARN VACCINERES MED MENITORIX

Tag ikke Menitorix

- hvis dit barn tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion (allergi) over for Menitorix, over for andre Hib eller MenC vacciner, over for giftstoffet fra bakterien, som medfører stivkrampe

- (tetanustoksin), eller et af de øvrige indholdsstoffer (se afsnit 6). Symptomer på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, åndenød og hævelse af ansigt eller tunge.
- hvis dit barn har høj feber (over 38 °C) eller har en alvorlig betændelse (infektion). Vaccinationen vil sædvanligvis blive udsat til barnet har det bedre. En mindre infektion som forkølelse bør ikke give problemer. Tal med lægen eller sygeplejersken.

Husk at første vaccination med Menitorix ikke bør gives, før dit barn er 2 måneder gammelt.

Vær ekstra forsigtig med at tage Menitorix

- hvis dit barn let får blå mærker eller unormale blødninger.
- hvis dit barn får anden medicin eller behandling, som påvirker kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystem). Også hvis dit barn har HIV eller andre sygdomme, som kan nedsætte immunsystemet. Disse børn kan på lægens eller sygeplejerskens opfordring godt blive vaccineret med Menitorix, men det er muligt at beskyttelsen mod betændelse af Hib- og MenC-bakterier ikke er så god som hos raske børn.
- hvis dit barn blev født for tidligt (før uge 37 i svangerskabet). Menitorix kan gives fra 2 måneder efter fødslen, men det vides ikke, om beskyttelsen mod Hib og MenC er lige så god som hos børn født omkring terminen.

I de første 1-2 uger efter vaccination med Menitorix er der risiko for, at man ved en urintest til bestemmelse af en Hib infektion får et forkert resultat (falsk positivt resultat).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis dit barn bruger anden medicin, har brugt det for nylig, eller for nylig er blevet vaccineret med en anden vaccine. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Menitorix kan anvendes samtidig med en eller flere vacciner til beskyttelse mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og hepatitis B, samt med konjugerede pneumokok-vacciner. Menitorix kan også gives samtidigt med vacciner mod mæslinger, fåresyge og røde-hunde (MFR). Vacciner, som gives samtidig med Menitorix, vil blive indsprøjtet på forskellige steder på kroppen.

Selvom Menitorix indeholder inaktiveret bakteriegiftstof (inaktiveret tetanustoksin), som bruges til at øge forsvarssystemet mod stivkrampe, er det nødvendigt, at dit barn får de anbefalede børnevacciner mod stivkrampe.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE MENITORIX

Hver dosis Menitorix er en enkelt vaccination på ½ ml (0,5 ml). Sygeplejersken eller lægen vil give Menitorix som en indsprøjtning i en muskel (normalt i lårmusklen, eller for småbørn i musklen i armen). Lægen eller sygeplejersken vil sikre, at vaccinen ikke gives i en blodåre eller i det yderste lag af huden.

Hvis Menitorix gives til børn som første vaccination mod Hib og MenC:

Dit barn vil få tre vaccinationer med Menitorix. Den første vaccination bør ikke gives, før barnet er 2 måneder, og der skal være et interval på mindst fire uger mellem hver vaccination.

Hvis Menitorix gives som boostervaccination mod Hib eller MenC.

Når hele vaccinationsprogrammet mod Hib og MenC er afsluttet, skal der gives en boostervaccination. Normalt gives denne vaccination i løbet af barnets andet leveår.

Menitorix kan gives som boostervaccine til langtidsbeskyttelse af børn, som tidligere har fået Menitorix, eller til børn, som tidligere har fået andre vacciner mod disse sygdomme (inklusive børn som tidligere har fået to vaccinationer med en MenC vaccine).

Hvis dit barn har fået for meget Menitorix

Det er meget usansynligt, at dit barn vil få for meget eller for lidt vaccine, da hver dosis leveres i separate hætteglas, som håndteres af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er bekymret for den dosis, der gives, skal du tale med lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at få dit barn vaccineret med Menitorix

Din læge eller sygeplejerske vil fortælle dig, hvornår dit barn skal vaccineres. Hvis du glemmer at komme til den aftalte tid, er det meget vigtigt, at du hurtigst mulig kontakter konsultationen eller klinikken og får aftalt en ny tid til vaccination af dit barn.

4. BIVIRKNINGER

Menitorix kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (allergi) kan opstå ved alle vacciner, men er meget sjældne og ses normalt hos mindre end 1 ud af 10000 personer, som bliver vaccineret. For at holde øje med, om dit barn får en hurtigt indtrædende overfølsomhedsreaktion, kan du og dit barn blive bedt om, at blive et lille stykke tid efter vaccination i konsultationen eller det sted, vaccinationen er foregået.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn får hududslæt (som også kan være en hævelse eller en bule), forsnævring i halsen, hævelser i ansigtet eller halsen eller åndenød. Andre symptomer på en alvorlig overfølsomhedsreaktion kan være blodtryksfald og bevidstløshed. Det er meget vigtigt, at dit barn får hurtig lægebehandling mod alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

Hvis dit barn får symptomer efter, at du har forladt klinikken, skal du søge lægehjælp så hurtigt som muligt (opsøg nærmeste læge eller skadestue).

Følgende bivirkninger blev set i forsøg med Menitorix, efter en eller flere vaccinationer mod Hib og MenC:

- ◆ **Meget almindelig (det sker ved flere end 1 ud af 10 vaccinationer)**
 - Smerte, rødme eller hævelse på indsprøjtningssstedet
 - Feber (temperatur på 38 °C eller derover)
 - Irritabilitet
 - Appetitløshed
 - Søvnighed
- ◆ **Ikke almindelig (det sker ved mindre end 1 ud af 100, men ved flere end 1 ud af 1000 vaccinationer)**
 - Gråd
 - Diaré
 - Opkastning
 - Følelse af utilpashed
 - Feber på 39,5 °C eller derover
- ◆ **Sjælden (det sker ved mindre end 1 ud af 1000, men ved flere end 1 ud af 10000 vaccinationer)**
 - Hududslæt

Andre bivirkninger, som meget sjældent er set (set ved mindre end 1 ud af 10000 vaccinationer) i de følgende dage og uger efter vaccination med Menitorix:

Overfølsomhedsreaktioner (som kan være kløende hududslæt på hænder og fødder, hævelse omkring øjne og i ansigtet, åndenød eller besvær med at synke), hævelser af kirtler, svimmelhed, feberkramper, muskelslaphed, hovedpine.

Andre bivirkninger, som meget sjældent er set (set ved mindre end 1 ud af 10000 vaccinationer) hos børn, som har fået andre vacciner indeholdende MenC: Kollaps eller chok, at barnet efter vaccinationen ikke reagerer på kontakt fra forældrene, besvimelse, feberkramper eller kramper hos

børn, som tidligere har haft kramper, nedsat eller øget følesans (f.eks. smerter, sovende legemsdele eller kløen ved indsprøjningsstedet), ledsmerter, eller blå/violette pletter eller områder under huden.

Denne vaccine kan ikke give MenC- eller Hib-infektioner. Hvis dit barn får et af følgende symptomer, skal du straks kontakte din læge eller nærmeste skadestue for at få undersøgt dit barn: Nakkesmerter, nakkestivhed eller modvilje mod lys, bliver sløv eller konfus, får røde eller blålige mærker, som ikke falmer ved tryk.

Hvis du tidligere har fået at vide, at dit barn lider af nyresygdommen nefrotisk syndrom, er der øget risiko for, at denne tilstand vil komme igen inden for få måneder efter vaccination (Nefrotisk syndrom resulterer i hævelser især i ansigtet og omkring øjnene, proteiner i urinen, hvilket gør urinen skummende, og/eller vægtøgning) Fortæl lægen, hvis dit barn får lignende symptomer efter vaccinationen.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE/DU {NAVN}

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Menitorix efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Menitorix indeholder:

- Aktive stoffer:
Haemophilus type b-polysaccharid (polyribosylribitolphosphat) 5 mikrogram
konjugeret til tetanustoksin som bæreprtein 12,5 mikrogram
Neisseria meningitis serogruppe C (stamme C11) polysaccharid 5 mikrogram
konjugeret til tetanustoksin som bæreprtein 5 mikrogram
- Øvrige indholdsstoffer:
Pulver: Trometamol, saccharose.
Solvens: Natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Menitorix' udseende og pakningstørrelse

En dosis Menitorix leveres i et hætteglas med Hib-MenC som et hvidt pulver sammen med ½ ml (0,5 ml) klar, farveløs natriumchlorid-opløsning i en fyldt injektionssprøjte. Pulveret skal opsløses i den medfølgende væske umiddelbart før injektion.

Menitorix leveres i pakningsstørrelserne 1 eller 10, med eller uden 2 kanyler.

Det er ikke nødvendigvis alle pakningsstørrelser, der er på markedet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

Fremstiller

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

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

United Kingdom Menitorix

Denne indlægsseddel blev senest godkendt november 2007

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om Menitorix på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
www.laegemiddelstyrelsen.dk

[Udfyldes nationalt]

<-----

--

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Den rekonstituerede vaccine skal undersøges visuelt for partikler og/eller variation i fysiske forhold inden administration. I tilfælde af at en af delene observeres, kasseres vaccinen.

Vaccinen skal rekonstitueres ved at tilsætte hele mængden af væske fra den fyldte injektionssprøjte til hætteglasset indeholdende pulver. Efter tilsætning af væske skal blandingen omrystes godt indtil pulveret er fuldstændig opløst i væsken.

Hele indholdet af hætteglasset skal injiceres.

Efter rekonstitution skal vaccinen anvendes straks eller opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Hvis den rekonstituerede vaccine ikke er brugt inden for 24 timer, skal den kasseres.

Eksperimentelle data har vist, at den rekonstituerede vaccine også kan opbevares i op til 24 timer ved en temperatur på 25 °C. Hvis den rekonstituerede vaccine ikke er brugt indenfor 24 timer, skal den kasseres.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forpligte sig til at forsyne de relevante lokale, kompetente myndigheder med resultater til bedømmelse fra data om langsigtet persistens af antistoffer fra de igangværende undersøgelser af *Menitorix*, dvs. at der foretages opfølgning af personer fra boosterundersøgelse 013 og 022 med henblik på persistens af antistoffer som følger:

- Over 4 års opfølgning af personer fra undersøgelse 013 i undersøgelserne 027, 028 og 029.
- Fem års opfølgning fra 010/022 i de efterfølgende undersøgelser 023, 024, 025 og 026.