

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, <LÄÄKEMUODOSTA>
<LÄÄKEMUODOISTA> <VAHVUUDESTA> <VAHVUUKSISTA>, <ANTOREITISTÄ>
<ANTOREITEISTÄ>, <HAKIJASTA> <HAKIJOISTA> JA MYYNTILUVAN
HALTIJASTA> <MYYNTELUVAN HALTIJOISTA> JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u><Määrä (Pitoisuus)></u>
Iso-Britannia	SmithKline Beecham PLC, 980, Great West Road, Brentford, Middlesex TW 8)GS Iso-Britannia		Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml
Belgia	GlaxoSmithKLine Biologicals S.A., 89 rue d'institute, B-1330 Rixensart Belgia		Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml
Kreikka		GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri, Kreikka	Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml
Irlanti		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlanti	Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml
Puola		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford; Middlesex TW 8 9 GS, Iso-Britannia	Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml
Espanja		GlaxoSmithKline S.a, Severo Ochoa, 2 Tres, Cantos, Madrid, Espanja	Menitorix	5 µg Hib PRP+ 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten	lihakseen	0,5 ml

* Hib PRP - Haemophilus influenzae tyyppi B polyribosyyli-ribitolifosfaatti
TT - tetanus toksoidi
MenC PSC - Neisseria meningitidis seroryhmä C polysakkaridi

LIITE II

EMEA:N TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET SEKÄ PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO MENITORIXIN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Menitorix on kylmäkuivattu rokote. Se sisältää 5 µg polyribosyylibitolifosfaattia (PRP), joka on puhdistettua tyyppin b *H. influenzae* kapselipolysakkaridia, sekä 5 µg C-tyypin meningokokin kapselipolysakkaridia (PsC). Molemmat aineosat on konjugoitu suoraan tetanustoksoidi (TT) -kantajaproteiiniin. Valmistetta käytetään ennaltaehkäisemään *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) ja *Neisseria meningitidis* ryhmä C:n (MenC) aiheuttamia invasiivisia tauteja rokottamalla 2 kk - 2 vuoden ikäisiä lapsia. Rokote annetaan intramuskulaarisena injektiona.

Hakija/myyntiluvan haltija jätti *Menitorixin* myyntilupa-anomuksen käyttäen keskinäistä tunnustamismenettelyä, jonka pohjana oli Ison-Britannian myöntämä myyntilupa lääkevalmisteelle. Lausuntopyyntöä koskeva menettely käynnistettiin Isoa-Britanniaa viitejäsenvaltiona (RMS) käyttäen, koska osallistuvat jäsenvaltiot Kreikka, Puola ja Espanja eivät olleet tyytyväisiä tärkeisiin turvallisuutta ja tehokkuutta koskeviin kysymyksiin sekä suojaavan immuniteetin korrelaateista esitettyihin tietoihin. Heidän mielestään esitetyt kliiniset tulokset eivät riittäneet näyttämään toteen *Menitorixin* kliinistä tehoa ja turvallisuutta. He pitivät tuotetta aivan uutena konjugoituna, bivalenttina rokotteenä. Erityismenettelyssä nämä asiat siirrettiin direktiivin 2001/83/EC artiklan 29 ja siihen tehtyjen muutosten mukaisesti lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi 26. huhtikuuta 2007.

Alustavan arvionnin perusteella CHMP katsoi, että käytetyissä tutkimusolosuhteissa saadut, CHMP:lle esitetyt tulokset tuotteen turvallisuudesta ja immunogeenisyydestä riittivät määrittämään perus- ja/tai tehosterokotteena käytetyn *Menitorixin* hyöty/haitta-suhteen edullisuuden tai epäedullisuuden. Lisäksi CHMP katsoi, että tulokset olivat riittäviä rokotteella saadun todennäköisen suojan arviointiin. Kliinisiin tutkimuksiin perustuvan turvallisuustietokannan laajuus sekä uuden rokotteen samankaltaisuus jo myyntiluvan saaneiden valmisteiden kanssa olivat syynä esitetyn tietokannan hyväksyttävyydelle. Hyväksyttävyyttä puolsi myös se, etteivät saatavilla olevat tiedot viittaa mihinkään epätavallisiin haittoihin. CHMP katsoi kuitenkin, että hakemuksessa oli yhä puutteita seuraavien kysymysten suhteen: rokotesuojan kesto, rokotteen turvallisuuteen liittyvän tietoaaineiston riittävyys CHMP:n uusien rokotteiden kliinistä arviointia koskevien ohjeiden (Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines) valossa ja *Menitorixin* käyttöaiheet sekä ensi- että tehosterokotuksessa. CHMP kokosi hakijalle/myyntiluvan haltijalle listan kysymyksiä, joihin se halusi hakijan vielä puuttuvan. CHMP pyysi myös rokotetyöryhmää (Vaccine Working Party, VWP) tarkastelemaan näitä kysymyksiä. VWP tutki jo luovutettua aineistoa yhdessä uuden aineiston kanssa ja yhtyi CHMP:n näkemyskseen siitä, että tehokkuutta ja turvallisuutta koskeva tietoaaineisto oli riittävä *Menitorixin* myyntiluvan hyväksymiselle. Aineisto tukee *Menitorixin* käyttöä vauvaikäisten peruserokotteena ja tehosterokotteena toisena ikävuotena, kun peruserokotteena on ollut joko *Menitorix* tai joku muu Hib/MenC -konjugaattirokote.

Voidakseen käsitellä tutkimuksen 022 sisältämän, 18 kuukautta tehostusrokotuksen jälkeen kerätyn aineiston implikaatioita suojaukseen MenC:ltä pitkällä aikavälillä erityisesti tapauksissa, joissa peruserokotteena oli ollut *Menitorix*, hakija/myyntiluvan haltija laati katsauksen saatavilla olevista tutkimustiedoista, joissa käsiteltiin vasta-ainetiittereitä ja rokotteen suojatehoa, kun yksi annos monokomponenttirokotetta annettiin yhtenä rokotteenä toisen ikävuoden aikana. Valmisteyhteenvedoista, kirjallisuudesta ja valmisteen kliinisen kehittämisen aikana kerätty tieto yhdessä uuden, Isossa-Britanniassa ja Kanadassa kootun seuranta-aineiston kanssa viittaisi siihen, että rokotteen suojateho pysyi korkeana 1 - 2 vuotiailla yhdellä annoksella rokotetuilla lapsilla, jotka eivät ennen olleet kosketuksissa Hib:n tai MenC:n kanssa ja joita ei ollut ennen rokotettu Hib:tä tai MenC:tä vastaan. SBA-MenC -tiitterien ja SBA-tiitterien geometristen keskiarvojen (GMT) pohjalta ja koska suojateho oli todettu hyväksi yhdellä, yhden komponentin MenC-rokoteannoksella rokotetuilla pikkulapsilla, jotka eivät ennen olleet kosketuksissa Hib:n tai MenC:n kanssa ja joita ei ollut ennen rokotettu Hib:tä tai MenC:tä vastaan, hakija/myyntiluvan haltija päätteli, että *Menitorixin* pitkän aikavälin suojateho olisi ainakin yhtä hyvä, jos ei parempi kuin Isossa-Britanniassa ja Kanadassa saman ikäryhmän lapsilla havaittu tehokkuus. Käynnissä oleva tutkimus tulee tuottamaan pitkän aikavälin SBA-tietoja, ja myös hakija/myyntiluvan haltija on sitoutunut seuraamaan vasta-

ainetiitterien pysyvyyttä viiden vuoden ajan tutkimusten 023, 024, 025 ja 026 puitteissa ja sopusoinnussa CPMP/ICH/2711/99:n kanssa (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population).

CHMP:n mielestä tietoaaineisto osoitti, että *Menitorix*illa saatu pitkäaikaissuoja on todennäköisesti riittävä, kun *Menitorixia* käytetään ensirokotteena ja tehosterokotteena tai kun sitä käytetään tehosterokotteena tapauksissa, joissa lasten ensirokote on ollut jokin muu MenC-konjugaattirokote. Lisäksi CHMP oli sitä mieltä, että *Menitorix*-tehosterokotuksia seuraavasta SBA-tiittereiden 5 vuoden pysyvyydestä saadut tiedot eivät yksin riitä ennustamaan rokotteen pidemmän aikavälin suojatehoa. Tämä voidaan arvioida ainoastaan tarkalla tautiseurannalla, mikä sopii yhteen tarkistetusta valmisteyhteenvedosta tehdyn ehdotuksen kanssa. Tarkistettu valmisteyhteenvedo kuvastaa tarkasti ja yksityiskohtaisesti sitä laajaa tietomäärää, joka *Menitorixin* rokotesuojasta on tähän mennessä karttunut.

Saadakseen lisätukea *Menitorix*-ensi- ja/tai -tehosterokotusten turvallisuustietokannan riittävyydelle hakija/myyntiluvan haltija esitti lisätuloksia kahdesta äskettäin julkaistusta tutkimuksesta. Niiden perusteella tietokantaan lisättiin tiedot 1131 lapsesta, joille oli annettu yhteensä 2992 *Menitorix*-annosta. Tietokannan kokonaistieto käsittää nyt siis 3293 lasta, jotka on rokotettu *Menitorix*illa joko ensirokotuksena tai tehosterokotuksena, ja 578 lasta, jotka on rokotettu yhteensä 1713 annoksella *Menitorixin* tapaisia Hib/MenC-formulaatiota. Niiden 3. asteen spontaanien haittaoireiden esiintymistiheys, joiden katsottiin liittyvän rokotukseen tai tehosterokotukseen, oli hakijan aiemmin esittämässä aineistossa erittäin alhainen ja samanlainen tutkimusryhmien välillä. Esitettyjen kahden uuden tutkimuksen tulokset olivat samansuuntaiset. *Menitorixia* on käytetty Isossa-Britanniassa syyskuusta 2006 lähtien, ja rokotteesta on tähän mennessä annettu kolme turvallisuusraporttia (PSUR) kuuden kuukauden välein, joissa haittavaikutusilmoitusten määrät ovat vakuuttavan alhaisia. Myöskään uusia rokotteen turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei ole noussut esiin Isossa-Britanniassa. Tämän pohjalta hakija/myyntiluvan haltija päätelee, että tuotteen turvallisuusprofiili vastaa yhtiön Core Safety Information (CCSI) -dokumentointia. Hakijan/myyntiluvan haltijan piti kuitenkin päivittää *Menitorixin* valmisteyhteenvedon kohta 4.8 useiden ilmoitettujen haittavaikutusepäilyjen takia. Hakija/myyntiluvan haltija on sillä kannalla, että turvallisuustietokanta on kokonaisuudessaan täysin CHMP:n suositusten (Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines) mukainen ja tarpeeksi laaja epätavallisten tapahtumien tunnistamiseen.

CHMP katsoi turvallisuustietojen osoittavan, että kliinisten tutkimusten aikana kirjattujen paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten tyypit ja esiintymistiheydet olivat polysakkaridi-proteiini-konjugaattirokotteelle odotetun kaltaisia. CHMP katsoi edelleen, että *Menitorix*-rokotteen reaktogeenisyys oli useissa kliinisissä tutkimuksissa samantyyppistä kuin muilla yhden komponentin MecC- ja Hib-rokotteilla. Markkinoille tulon jälkeen kerätty informaatio ei herättänyt uusia huolenaiheita, ja rokotteen tyydyttäviä turvallisuustietoja tuki myös PSUR 3, joka perustui *Menitorix*-tehosteen käyttöön noin 0,6 miljoonan pienten lapsen Hib- ja MenC-rokotuksissa Isossa-Britanniassa. Niinpä CHMP katsoi, että turvallisuustietokannan koko oli tyydyttävä jo ennen kliinisten lisätutkimusten tulosten saatavuutta. CHMP kommentoi edelleen, että uusi, hakijan esittämä tutkimustieto kasvattaa tutkittavien lukumäärän runsaasti yli CHMP:n ohjeiden mukaisen vähimmäismäärän. Kaiken kaikkiaan turvallisuustietokanta oli CHMP:n mielestä sekä kooltaan tarpeeksi suuri että sisällöltään tyydyttävä, mikä tukee *Menitorixin* käyttöä ensirokotteena vauvaikäisillä ja tehosterokotteena 1-2 vuoden ikäisillä lapsilla, joiden ensirokote on ollut *Menitorix* tai joku muu Hib/MenC -konjugaattirokote.

Johtopäätökset tehokkuudesta ja turvallisuudesta

Immunogeenisyystiedot osoittavat, että *Menitorix*illa tulee olemaan ainakin yhtä hyvä suojateho kuin muilla luvan saaneilla PRP-T tai MenC -konjugaattirokotteilla, kun sitä käytetään ensirokotteena ja/tai tehosterokotteena valmisteyhteenvedon mukaisesti. *Menitorixia* voidaan käyttää tehosterokotteena lapsilla, joiden ensirokote on ollut *Menitorix* tai jokin muu luvan saanut Hib/MenC -konjugaattirokote. CHMP:n mielestä *Menitorix* tuottaa tutkimuksissa käytetyissä olosuhteissa tarvittavan immuunivasteen molemmille konjugaatin komponenteille. Suojatehon odotetaan olevan vähintään yhtä hyvän kuin luvan saaneilla vertailuvalmisteilla. Lääkeyhtiö on jo suunnitellut pitkän aikavälin vasta-ainetasojen arvioimista, ja tämän prosessin loppuunsaattamiseksi yhtiön tulisi muodollisesti

sitoutua toimittamaan pitkän aikavälin tutkimusten 010/022 ja 013 tutkimusryhmien seurantatulokset asianomaisille toimivaltaisille kansallisille viranomaisille arviointia varten ennakkoaikataulun mukaisesti.

Kliinisistä tutkimuksista saatu turvallisuustietokanta koostuu nyt kaikkiaan 3293 lapsesta, jotka ovat saaneet *Menitorixia* joko ensirokotteena tai tehosterokotteena, sekä 578 lapsesta, jotka on rokotettu yhteensä 1713 annoksella *Menitorixin* tapaisia Hib/MenC-formulaatiota. Näin ollen tietokannan koko ylittää CHMP:n ohjeistuksen mukaisen täysin uusien rokotteiden tietokannan kokovaatimuksen. Hakijan/myyntiluvan haltijan toimittama tietokanta voidaan hyväksyä, koska *Menitorix* muistuttaa jo markkinoilla olevia tuotteita ja koska saatavilla oleva turvallisuustietoaineisto ei viittaa epätavallisiin ongelmiin rokotteen käytössä. *Menitorixia* sisältävät hoidot eivät olleet sen reaktogeenisempiä kuin verrannolliset hoidot, joissa käytettiin samaa kokonaisantigeeniskaalaa. Lopuksi on mainittava, että Ison-Britannian markkinoille tulon jälkeinen seuranta-aineisto on luottamusta herättävää. Toimitettu turvallisuutta ja immunogeenisyyttä koskeva tietoaineisto riittää osoittamaan, että *Menitorixin* käytön riski/hyöty-suhte on suotuista, kun rokotetta käytetään vauvaikäisten ensirokotteena ja/tai tehosterokotteena toisen ikävuoden aikana. Uusimmat valmisteyhteenvedon päivitykset kuvastavat tähän asti kerättyä tutkimustietoa. Näiden johtopäätösten mukaisesti CHMP katsoi, että *Menitorix* (GSK Bio) voidaan hyväksyä rekisteröitäväksi.

Ottaen huomioon

- esittelijän ja avustavan esittelijän arviointikertomukset
- hakijan/myyntiluvan haltijan vastine CHMP:n kysymyksiin
- komitean sisäinen tieteellinen keskustelu

CHMP suosittaa myyntiluvan myöntämistä *Menitorixille*, edellytyksenä valmistetietojen asianmukaisten osien muutokset sekä sitoumusten täyttäminen. Muutetut valmistetiedot (valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste) on esitetty tämän lausunnon liitteessä II (Annex II). Myyntiluvan ehdot on esitetty liitteessä IV.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MERKITSEMINEN JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Menitorix ja muut nimet (ks Liite 1) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Haemophilus tyyppi b ja *Meningokokki* ryhmä C konjugaattirokote
(Ks Liite 1)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valmiiksi saattamisen jälkeen jokainen 0,5 ml:n annos sisältää:

Haemophilus tyyppi b polysakkaridia (polyribosyyliiribitolifosfaattia)	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	12,5 mikrog
<i>Neisseria meningitidis</i> seroryhmä C (kanta C11) polysakkaridia	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	5 mikrog

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Valkoinen jauhe ja kirkas, väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Menitorix on tarkoitettu ehkäisemään *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) ja *Neisseria meningitidis* ryhmä C:n (Men C) aiheuttamia invasiivisia sairauksia 2 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla.

Katso myös kohta 4.4

4.2 Annostus ja antotapa

Perusrokotussarja 2 – 12 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla

Pikkulapselle annetaan 3 annosta (jokainen 0,5 ml) vähintään 1 kuukauden välein.

Menitorixin käytöstä yhden tai kahden annoksen perusrokotussarjana jatkettuina muilla Hib ja/tai MenC konjugaattirokotuksilla ei ole tietoa. Pikkulapsille on suositeltavaa antaa koko kolmen annoksen perusrokotussarja loppuun Menitorixilla, jos ensimmäinen annos on ollut Menitorixia.

Tehosterokotus

Ensimmäisen ikävuoden aikana annetun perusrokotussarjan jälkeen tulee antaa Hib ja MenC tehosteannoksia. Perusrokotussarjana Hib-komponenttia sisältävää solutonta hinkuyskäyhdistelmärokotetta saaneille pikkulapsille on annettava Hib tehosteannos ennen kuin lapsi täyttää 2 vuotta.

Menitorixin kerta-annosta (0,5 ml) voidaan antaa Hib ja MenC tehosteena lapsille, jotka aikaisemmin ovat saaneet täyden perusrokotussarjan Menitorixilla tai jollakin toisella Hib tai MenC konjugaattirokotteella. Tehosteannos tulee ajallisesti antaa saatavilla olevien virallisten suositusten mukaan. Yleensä tehosteannos annetaan 12 – 24 kuukauden iässä.

Menitorixia ei suositella yli 2 vuotiaille lapsille, sillä teho- ja turvallisuustiedot puuttuvat tästä ikäryhmästä.

Pitkäaikaistiedot Menitorixin immunogeenisuudesta perusrokotussarjan tai tehosterokotuksen jälkeen puuttuvat (ks. kohta 5.1).

Menitorix annetaan vain lihakseen, mieluiten ulomman reisilihaksen etu-yläosaan. Rokote voidaan myös antaa olkavarren hartialihakseen 12 – 24 kuukauden ikäisille lapsille. (Ks myös kohta 4.4 ja 4.5)

Menitorixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen, ihonsisäisesti tai ihon alle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, tetanustoksoidi mukaan lukien, tai jollekin rokotteiden apuaineelle. (ks kohta 2 ja 6.1)

Yliherkkyysreaktio aikaisemman Menitorix-injektion jälkeen.

Akuutti, vaikea kuumetauti. Lievä infektio ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisten anafylaktitapausten varalta tulee aina olla asianmukainen valmius hoitaa ja seurata potilasta, kuten kaikkia muitakin injisoitavia rokotteita annettaessa.

Rokotettavan aiempi terveydentila on selvitettävä ennen rokotusta (erityisesti on selvitettävä aikaisemmat rokotukset ja mahdollisten haittatapahtumien esiintyminen). Rokotettavalle tulee tehdä myös lääkärintarkastus.

Menitorix on annettava varoen henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö. Menitorixin annosta ihon alle ei ole tietoja. Näin ollen tiedot puuttuvat myös tämän antotavan yhteydessä esiintyvistä mahdollisista toksisuudesta tai alentuneesta tehosta.

Menitorix antaa suojaa vain *Haemophilus influenzae* tyyppi b:tä ja *Neisseria meningitidis* ryhmä C:tä vastaan. Kuten millä tahansa rokotteella suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla. Tiedot puuttuvat Menitorixin annosta leikki-ikäisille, joille ei ole annettu perusrokotussarjana Hib ja Men C-konjugaattirokotteita.

Menitorixin käytöstä immuunivajauspotilailla ei ole tietoa. Näitä ovat mm. potilaat, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa, geneettisestä häiriöstä kärsivät tai HIV-tartunnan saaneet henkilöt. Näillä henkilöillä ei ehkä saavuteta riittävää suojaavaa Hib ja Men C immuunivastetta. Henkilöt, joilla on komplementtipuutostila tai toiminnallinen tai anatominen pernattomuus saattavat reagoida Hib ja Men C konjugaattirokotteisiin. Saavutettava suojateho on kuitenkin tuntematon.

Menitorixin käytöstä keskosilla ei ole tietoa. Siksi saavutettava suojateho on tuntematon.

Meningismioireita, kuten niskakipua/jäykkyyttä tai fotofobioa on raportoitu muiden Men C konjugaattirokotusten jälkeen. Todisteet siitä, että Men C konjugaattirokotteet aiheuttaisivat meningiittiä, kuitenkin puuttuvat. Samanaikaisen satunnaisen meningiitin mahdollisuus on huomioitava kliinistä tilaa arvioitaessa.

Immunisaatio Menitorixilla ei korvaa suositusten mukaisia tetanusrokotuksia.

Hib kapselipolysakkaridiantigeeni erittyy virtsaan, joten antigeenitestillä voi antaa positiivisen tuloksen 1-2 viikkoa rokotuksen jälkeen. Hib taudin toteamiseen on tänä aikana käytettävä muita diagnostisia menetelmiä, jotka eivät perustu kapseliantigeenin toteamiseen virtsasta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Meritorixia ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa samaan ruiskuun.

Jos muita injisoitavia rokotteita annetaan samanaikaisesti, on ne annettava eri injektiokohtiin.

Kaupan olevalla monovalenttisen meningokokki ryhmä C konjugaattirokotteella ja samanaikaisesti annetulla kurkkumätä-, jäykkäkouristus ja soluttomalla hinkuyskäyhdistelmärokotteella (joko ilman tai yhdessä inaktivoituneen poliorokotteen, hepatiitti B pinta-antigeenirokotteen tai Hib-konjugaattirokotteen kanssa esim. DTaP-HBV-IPV-Hib*) on raportoitu matalampia seerumin bakterisidisia (SBA) vasta-ainetittleitä (geometrinen keskiarvo GMT) verrattuna tilanteeseen, jossa rokotteen on annettu erikseen tai tilanteeseen, jossa hinkuyskärokote on annettu samanaikaisesti mutta käytössä on ollut kokosolurokote. Kuitenkin yhtä suuri osa rokotetuista on saavuttanut vähintään SBA titterin 1:8. Tällä hetkellä näiden havaintojen potentiaalista vaikutusta suojan kestoon ei tiedetä.

Kliinisissä tutkimuksissa Menitorix annettiin perusrokotussarjana samanaikaisesti, mutta eri reiteen, DTaP-HBV-IPV-rokotteen kanssa. Vasta-ainevasteet olivat tyydyttäviä kaikille samanaikaisesti annetuille antigeeneille ja nousivat samalle tasolle kuin kontrolliryhmän vasteet. Kontrolliryhmät saivat DTaP-HBV-IPV-Hib* rokotetta yhdessä Men C konjugaattirokotteen kanssa (MenCC) tai DTaP-HBV-IPV* rokotetta yhdessä Hib konjugaattirokotteen kanssa eikä ollenkaan Men CC rokotetta. Menitorixin sisältämien Hib ja Men C komponenttien immuunivastetta tutkittiin vain perusrokotussarjan kliinisissä tutkimuksissa, joissa samanaikaisesti annettiin DTaP-IPV* tai DTaP-HBV-IPV* rokotetta.

Eräissä perusrokotussarjan kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin konjugaattirokotetta, joka sisälsi saman määrän Hib ja Men C sakkaridia kuin Menitorix, DTaP-HBV-IPV* rokotetta ja markkinoilla olevaa pneumokokkisakkaridikonjugaattirokotetta. Rokotteet annettiin samanaikaisesti mutta anatomisesti erillään oleviin injektiokohtiin. Immuunivaste seitsemälle pneumokokkiserotyypille oli samanlainen kuin ryhmässä, joka sai DTaP-HBV-IPV* rokotetta yhdessä Hib (tetanustoksoidiin konjugoituna) rokotteen kanssa ja pneumokokkisakkaridikonjugaattirokotetta.

Tiedot Menitorixin annosta yhdessä kokosoluhinkuyskärokotteen ja oraalisen poliomyeliittirokotteen kanssa puuttuvat. Haitallista vaikutusta rokotteiden immuunivasteeseen ei kuitenkaan odoteta.

Kliinisissä tutkimuksissa, jossa Hib ja Men C annettiin tehosteena, Menitorix annettiin samanaikaisesti (eri reisiin) ensimmäisen tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko (MMR yhdistelmärokote) annoksen kanssa. Verrattuna kontrolliryhmiin, jotka saivat joko pelkän Menitorix tai MMR rokotteen, immuunivaste molempien rokotteiden antigeeneille ei ollut alentunut samanaikaisesti Menitorix ja MMR rokotteen saaneiden ryhmässä. Ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

* GlaxoSmithKline yhdistelmärokote

4.6 Raskaus ja imetys

Menitorix ei ole tarkoitettu aikuisille. Turvallisuustiedot raskaudenaikaisesta tai imetyksenaikaisesta käytöstä puuttuvat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

- Kliiniset lääketutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa Menitorix annettiin kolmen annoksen perusrokotussarjana (N=1171) tai tehosteena (N=991). Perusrokotussarjassa annettiin samanaikaisesti DTaP-HBV-IPV* rokotetta (=796) tai DTaP-IPV* rokotetta (N=375).

Näissä tutkimuksissa haittavaikutuksia raportoitiin enimmäkseen 48 tunnin sisällä rokotuksesta.

Menitorix annettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (N = 578) yhdessä tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokkorokotteen kanssa. Toisessa tutkimuksessa haittavaikutusten insidenssi oli Menitorixia ja MMR rokotetta samanaikaisesti saavilla (N=102) samanlainen kuin pelkkää MMR rokotetta (N=91) tai pelkkää Menitorixia (N=104) saavilla. (Ks kohta 4.5 ja 5.1)

Haittavaikutukset, joita tutkija piti mahdollisesti rokotukseen liittyvinä, on luokiteltu frekvenssien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Jokaisessa frekvenssiin perustuvassa alaryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa vakavuusasteessa.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: ärtyneisyys

Melko harvinaiset: itku

Hermosto

Hyvin yleiset: uneliaisuus

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: ruokahaluttomuus

Melko harvinaiset: ripuli, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: atooppinen ihottuma

Harvinaiset: ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: kuume (peräaukosta mitattuna $\geq 38\ ^\circ\text{C}$), turvotusta, kipua, punoitusta

Yleiset: injektiokohdan reaktio

Melko harvinaiset: kuume (peräaukosta mitattuna $\geq 39,5\ ^\circ\text{C}$), huonovointisuus

- Markkinoille tulon jälkeen saatu tieto

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu Menitorixin käytön yhteydessä: Allergiset reaktiot (urtikaria ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien), lymfadenopatia, huimaus, kuume-kouristukset, hypotonia, päänsärky.

- Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu Menitorixilla, mutta rutiinikäytössä niitä on esiintynyt hyvin harvoin kaupan olevan meningokokki ryhmä C konjugaattirokotteen kanssa. Vakavat ihoreaktiot, kollapsi tai shokinkaltainen tila (hypotoninen-hyporesponsiivinen episodi), pyörtyminen, kouristukset potilailla, joilla anamneesissa oli kouristussairaus, hypoaestesia, tuntohäiriö, nefroottisen syndrooman relapsi, nivelkipu, pienet verenpurkautumat ja/tai purpura.

* GlaxoSmithKline yhdistelmärokote

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bakteerirokotteet J07AG53.

Perusrokotus

Kliinisissä tutkimuksissa vasta-aineet tutkittiin yhden kuukauden kuluttua siitä, kun Menitorixia oli annettu kaksi annosta sekä täydellisen kolmen annoksen perusrokotuksen jälkeen. Tutkimuksissa DTaP-HBV-IPV tai DTaP-IPV-rokote annettiin samanaikaisesti. Rokotukset annettiin noin 2, 3 ja 4 kuukauden tai 2,4 ja 6 kuukauden iässä rokotusohjelman mukaan 814 pikkulapselle.

Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden vasta-ainetitterit olivat $\geq$ määritysmenetelmän cut-off yhden kuukauden kuluttua Menitorix-perusrokotussarjan jälkeen. Samanaikaisesti annettiin DTaP-IPV* tai DTa-HBV-IPV*-rokotuksia:

Vasta-aineet		2-3-4 kuukauden rokotusohjelma	
		kahden annoksen jälkeen N=93	kolmen annoksen jälkeen N=330†
Anti-PRP	$\geq 0,15$ mikrog/ml	96,8 %	100 %
	≥ 1 mikrog/ml	76,3 %	97,3 %
	GMC (mikrog/ml)	3,40	11,18
rSBA-MenC	$\geq 1:8$	100 %	98,8 %
	$\geq 1:32$	98,9 %	97,9 %
	$\geq 1:128$	98,9 %	92,4 %
	GMT	679,6	685,5

N = Pikkulasten määrä, joiden tulokset oli saatavilla

% = Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden titterit oli $\geq$ cut-off

PRP = polyribosyyliiribitolifosfaatti

rSBA-MenC = seerumin bakterisidiset vasta-aineet meningokokki polysakkaridi C:tä vastaan kaniinikomplementissa.

GMC tai GMT vasta-ainepitoisuuksien tai tittereiden geometriset keskiarvot

† pikkulasten määrä, joiden ikä oli ≤ 18 viikkoa, kun kolmas Menitorix-annos annettiin

Vasta-aineet		2-4-6 kuukauden rokotusohjelma	
		kahden annoksen jälkeen N=111	kolmen annoksen jälkeen N=111
Anti-PRP	$\geq 0,15$ mikrog/ml	96,4 %	100,0 %
	≥ 1 mikrog/ml	74,8 %	97,3 %
	GMC (mikrog/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 = Pikkulasten määrä, joiden tulokset oli saatavilla

% = Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden titterit oli $\geq$ cut-off

PRP = polyribosyyliiribitolifosfaatti

rSBA-MenC = seerumin bakterisidiset vasta-aineet meningokokki polysakkaridi C:tä vastaan kaniinikomplementissa.

GMC tai GMT vasta-ainepitoisuuksien tai tittereiden geometriset keskiarvot

Hib vasta-aineiden säilyminen on osoitettu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (N = 217). Anti-PRP pitoisuuksien on 98,2 % rokotetuista todettu olevan $\geq 0,15$ mikrog/ml 11 - 18 kuukauden iässä, eli 7-14 kuukauden kuluttua siitä, kun kolmen annoksen perusrokotussarja oli saatettu loppuun Menitorixilla.

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (N = 209) 92,3 %:lla rokotetuista SBA-Men C-titterit olivat $\geq 1/8$ 11 - 18 kuukauden iässä, toisin sanoen 7-14 kuukauden kohdalla siitä, kun kolmen annoksen perusrokotussarja oli saatettu loppuun Menitorixilla. Kaikki rokotetut reagoivat immunologisesti 10 mikrog ei-konjugoituun ryhmä C:n meningokokkipolysakkaridin herkistävään lisäannokseen. SBA-titterit nousivat 33-kertaisesti osoittaen, että perusrokotussarja oli aikaansaanut immunologisen muistin.

Tehosteannos

Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden vasta-ainetitterit olivat $\geq$ määritysmenetelmän cut-off yhden kuukauden kuluttua Menitorix-tehosterokotuksen jälkeen. Samanaikaisesti joko annettiin, tai ei annettu, DTa-HBV-IPV*-rokotuksia:

	Perusrokotushistoria		
	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kolmella Menitorix*-annoksella N=123	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kahdella NeisVac-C**-annoksella N=167	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kolmella Meningitec**-annoksella tai Menjugate**-annoksella N=96
Anti-PRP vasta-aineet			
$\geq 0,15$ mikrog/ml	100,0 %	100,0 %	100,0 %
≥ 1 mikrog/ml	100,0 %	98,8 %	99,0 %
GMC (mikrog/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 = Pikkulasten määrä, joiden tulokset oli saatavilla

PRP = polyribosyylibitolifosfaatti

rSBA-MenC = seerumin bakterisidiset vasta-aineet meningokokki polysakkaridi C:tä vastaan kaniinikomplementissa.

GMC tai GMT vasta-ainepitoisuuksien tai tittereiden geometriset keskiarvot

% = Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden titterit olivat $\geq$ cut-off

* = annettu yhdessä DTaP-HBV-IPV-rokotteen kanssa

** = annettu yhdessä DTaP-Hib-TT-komponentteja sisältävän rokotteen kanssa.

Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden vasta-ainetitterit olivat $\geq$ määritysmenetelmän cut-off yhden kuukauden kuluttua Menitorix-tehosterokotuksen jälkeen. Samanaikaisesti annettiin tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokkorokotus (MMR):

	Perusrokotushistoria
--	----------------------

	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kolmella Menitorix*-annoksella N= 349	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kolmella Meningitec+Pediacele-annoksella N=115	Pikkulapset, jotka oli rokotettu kolmella Meningitec**-annoksella tai Menjugate**-annoksella N=96
Anti-PRP vasta-aineet			
≥ 0,15 mikrog/ml	100,0 %	100,0 %	100 %
≥ 1 mikrog/ml	100,0 %	100 %	97,9 %
GMC (mikrog/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 = Pikkulasten määrä, joiden tulokset oli saatavilla

PRP = polyribosyyli-ribitolifosfaatti

rSBA-MenC = seerumin bakterisidiset vasta-aineet meningokokki polysakkaridi C:tä vastaan kaniinikomplementissa.

GMC tai GMT vasta-ainepitoisuuksien tai tittereiden geometriset keskiarvot

% = Niiden pikkulasten prosentuaalinen osuus, joiden titterit olivat ≥ cut-off

* = annettu yhdessä DTaP-HBV-IPV-rokotteen kanssa

** = annettu yhdessä DTaP-Hib-TT-komponentteja sisältävän rokotteen kanssa.

Vasta-aineita on tutkittu 18 kuukauden kuluttua Menitorixin tehosterokotuksesta 14 kuukauden iässä pikkulapsilla, joille aikaisemmin oli annettu joko Menitorixia 2, 4 tai 6 kuukauden iässä tai NeisVac-C:tä 2 ja 4 kuukauden iässä (sekä DTaP/Hib-rokotetta 2, 4 ja 6 kuukauden iässä). SBA-MenC-tulokset oli saatavilla 177 pikkulapsesta ja anti-PRP-tulokset oli saatavilla 178 pikkulapsesta. Kaiken kaikkiaan 92,7 %:lla lapsista SBA-MenC-arvot olivat vähintään 1:8 ja 99,4 %:lla anti-PRP-vasta-ainepitoisuudet olivat vähintään 0,15 mikrog/ml. Menitorixia peruserokotuksena ja tehosteena saaneessa ryhmässä 49/56 (87,55 %) pikkulapsella SBA-MenC-titterit olivat vähintään 1:8 ja 56/56 (100 %) pikkulapsella anti-PRP-vasta-ainepitoisuudet olivat vähintään 0,15 mikrog/ml. Neis-Vac-C peruserokotuksena saaneessa ryhmässä 115/121 (95 %) pikkulapsella SBA-MenC-titterit olivat vähintään 1:8 ja 121/122 (99,2 %) pikkulapsella anti-PRP-vasta-ainepitoisuudet olivat vähintään 0,15 mikrog/ml. Vähintään 1:8 SBA-MenC-titteriarvoja ja vähintään 0,15 mikrog/ml anti-PRP-vasta-ainepitoisuuksia saavuttaneiden osuus eri ryhmissä ei eronnut tilastollisesti merkittävästi toisistaan.

Iso-Britannian rutiinirokotusohjelmasta saadut arviot rokotteen tehosta (ohjelmassa käytettiin kolmea meningokokki ryhmä C konjugaattirokotetta eri määrinä) ovat osoittaneet tehosterokotteen olevan tarpeen täydellisen peruserokotussarjan jälkeen (kolme annosta 2, 3 ja 4 kuukauden iässä). Rokote tuotiin ohjelmaan vuoden 1999 lopulla ja seuranta jatkui vuoden 2004 maaliskuuhun asti. Vuoden kuluessa peruserokotussarjan päättymisestä rokotteen teho pikkulapsilla arvioitiin olevan 93 % (95 %, CI 67 – 99 %). Suojan heikkeneminen oli kuitenkin selvästi havaittavissa yli yhden vuoden kuluttua peruserokotussarjan päättymisestä. Pieneen tapausmäärään perustuvien tietojen perusteella näyttää siltä, että rokotteen tehokkuus voi myös alentua lapsilla jotka ovat saaneet yhden peruserokotusannoksen leikki-iässä. Kaikissa muissa ikäryhmissä (aina 18 ikävuoteen asti) yhden rokoteannoksen jälkeinen tehokkuus alle ja yli vuosi rokotuksesta on tähän asti ollut noin 90 %.

*GlaxoSmithKline kombinaattirokote

5.2 Farmakokinetiikka

Rokotteilta ei vaadita farmakokineettisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pre-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelemät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin sekä akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Trometamol

Sakkaroosi

Liuotin

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä tätä lääkettä ei pidä sekoittaa toisten lääkkeiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Valmiiksi saattamisen jälkeen rokote tulee antaa heti. Muussa tapauksessa rokote tulee säilyttää jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa). Rokote on hävitettävä, ellei sitä käytettävä 24 tunnin sisällä valmiiksi saattamisesta.

Tutkimustulokset osoittavat, että valmiiksi saatettu rokote voidaan myös säilyttää 24 tuntia huoneenlämmössä (25 °C). Rokote on hävitettävä, ellei sitä käytetä 24 tunnin sisällä valmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa korkki (butyylikumia).

0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa uppomäntä (butyylikumia), neuloilla tai ilman neuloja. Pakkauskoot:

- 1 injektiopullo (injektiokuiva-aine) + 1 esitäytetty ruisku (liuotin), jossa 2 erillistä neulaa tai ilman neuloja.
- 10 injektiopulloa (injektiokuiva-aine) + 10 esitäytettyä ruiskua (liuotin), jossa 20 erillistä neulaa tai ilman neuloja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotetta tulee silmämääräisesti tarkistaa ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokote saatetaan valmiiksi lisäämällä koko esitäytetyn ruiskun sisältö (liuotin) injektiopulloon (injektiokuiva-aine). Tämän jälkeen rokotetta on ravistettava hyvin kunnes jauhe on täysin liennut liuottimeen.

Valmiiksi saatettu rokote on kirkas ja väritön liuos. Koko injektiopullon sisältö injisoidaan.

Käyttämättä jäänyt rokote tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks Liite 1 - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Menitorix ja muut nimet (ks Annex 1), injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Haemophilus tyyppi b ja *Meningokokki* ryhmä C konjugaattirokote
(Ks Liite 1)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Valmiiksi saattamisen jälkeen yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Haemophilus tyyppi b polysakkaridia (polyribosyylibitolifosfaattia)	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	12,5 mikrog
<i>Neisseria meningitidis</i> seroryhmä C (kanta C11) polysakkaridia	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	5 mikrog

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektiokuiva-aine

Trometamoli

Sakkaroosi

Liuotin

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo: injektiokuiva-aine

1 esitäytetty ruisku: liuotin

1 annos (0,5 ml)

1 injektiopullo: injektiokuiva-aine

1 esitäytetty ruisku: liuotin

2 neulaa

1 annos (0,5 ml)

10 injektiopulloa: injektiokuiva-aine

10 esitäytettyä ruiskua: liuotin

10 x 1 annos (0,5 ml)

10 injektiopulloa: injektiokuiva-aine

10 esitäytettyä ruiskua: liuotin

20 neulaa

10 x 1 annos (0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ravistettava ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROTUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUU ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa injisoida laskimoon.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ks Liite 1

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

00000

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Menitorix ja muut nimet (ks Annex 1)
Liuotin injektiokuiva-aineen liuottamista varten
(Ks Liite 1)
I.M.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Menitorix ja muut nimet (Ks Annex 1)
Injektiokuiva-aine, joka liuotetaan liuottimeen
Haemophilus tyyppi b ja Meningokokki ryhmä C konjugaattirokote
(Ks Liite 1)
I.M.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE : TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Menitorix ja muut nimet (ks liite 1), injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (Ks Liite 1)

Haemophilus tyyppi b ja *Meningokokki* ryhmä C konjugaattirokote

Lue tämä seloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tätä rokotetta.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai lapsen kokema haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Menitorix on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Menitorixia
3. Miten Menitorix annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Menitorixin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ MENITORIX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Menitorix on tarkoitettu ehkäisemään *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) ja *Neisseria meningitidis* ryhmä C:n (Men C) aiheuttamia infektiosairauksia 2 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla. Rokote vaikuttaa saamalla aikaan oman suojan (vasta-ainetuotannon) elimistössä näitä bakteereja vastaan. Rokote ei voi aiheuttaa Hib ja MenC tauteja.

- ***Haemophilus influenzae* tyyppi b (Hib):** Hib bakteerit aiheuttavat useimmiten meningiittia (aivokalvotulehdusta, selkäytimen kalvojen tulehdusta). Vaikka potilas toipuisi Hib meningiitistä, jälkitauteina voi ilmaantua älyllistä taantumusta, spastista halvausta, kuuroutta tai epilepsiaa. Hib infektio voi myös aiheuttaa henkeä uhkaavaa kurkun tulehdusta, jossa kurkun turpoaminen saattaa johtaa tukehtumiseen. Hib bakteeri aiheuttaa harvemmin infektioita muualla elimistössä. Infektioita on kuitenkin esiintynyt myös keuhkoissa (aiheuttaen keuhkokuumetta), luissa ja nivelissä.
- ***Neisseria meningitidis* ryhmä C (MenC):** Kuten Hib bakteerit, Men C bakteerit aiheuttavat useimmiten meningiittia. Men C bakteerit voivat myös aiheuttaa vaikeita yleisinfektioita veressä ja näin levitä koko elimistöön.

Rokotus on paras tapa suojautua näiden bakteerien aiheuttamia tauteja vastaan. On kuitenkin muistettava, että mikään rokote ei anna täydellistä elinikäistä suojaa. Lisäksi Menitorix suojaa vain *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) ja *Neisseria meningitidis* ryhmä C:n (Men C) aiheuttamaa aivokalvontulehdusta ja muita infektiosairauksia vastaan. Rokote ei anna suojaa muiden bakteerien tai virusten aiheuttamaa aivokalvontulehdusta vastaan. Tämä koskee myös bakteereita, jotka kuuluvat muihin *Haemophilus* tai *Neisseria* ryhmiin tai tyyppeihin.

2. ENNEN KUIN SAAT MENITORIXIA

Menitorixia ei saa antaa:

- jos lapsella on aiemmin ollut allerginen reaktio (yliherkkyysreaktio) Menitorixille, jollekin Hib tai Men C rokotteelle, jäykkäkouristusrokotteelle tai jollekin rokotteen apuaineelle (ks. kohta 6).

Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.

- jos lapsella on vaikea infektio tai korkea kuume (38 °C tai enemmän). Rokitusta tavallisesti lykätään kunnes lapsi on toipunut. Lievän infektion, kuten nuhakuumeen, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele asiasta ensin lääkärin tai terveydenhoitajan kanssa.

Muista, että ensimmäinen Menitorix-annos ei tule antaa ennen kuin lapsesi on täyttänyt 2 kuukautta.

Ole erityisen varovainen Menitorixin suhteen:

- jos lapsi kärsii verenvuoto-ongelmista tai jos hän saa helposti mustelmia
- jos lapsi saa lääkitystä tai hoitoa, joka vaikuttaa immuuni (infektiopuolustus)järjestelmään. Tämä koskee myös HIV-infektioon sairastuneita lapsia ja lapsia, joilla on jokin vastustuskykyä heikentävä sairaus. Lapselle voidaan kuitenkin antaa Menitorixia, jos lääkäri tai terveydenhoitaja niin neuvoo, mutta suoja Hib- ja Men C-tauteja vastaan saattaa jäädä huonommaksi kuin muilla lapsilla.
- jos lapsi on syntynyt ennenaikaisesti (ennen 37. raskausviikkoa). Menitorix voidaan antaa 2 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille vauvoille. Vielä ei tiedetä, kehittykö ennenaikaisesti syntyneillä suoja Hib ja MenC-tauteja vastaan yhtä hyvin kuin täysiaikaisilla vauvoilla.

Virtsanäytteestä tehtävä Hib-infektion toteamiseksi tehtävä tutkimus saattaa antaa virheellisen positiivisen tuloksen 1-2 viikkoa Menitorix-annoksen jälkeen.

Muiden lääkkeiden käyttö

Kerro lääkärille, jos rokotettava lapsi saa muita lääkkeitä samanaikaisesti, jos hän on äskettäin saanut muita lääkkeitä (mukaan lukien apteekista ilman lääkemääräystä saatavat lääkkeet) tai jos hän on äskettäin saanut toisen rokotuksen.

Menitorix voidaan antaa samanaikaisesti seuraavien rokotusten kanssa (yhden tai useamman): kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä-, polio-, hepatiitti B-rokote, pneumokokkikonjugaattirokote ja tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokkoyhdistelmärokote (MMR). Mikä tahansa muu rokote, joka annetaan samanaikaisesti Menitorixin kanssa, annetaan erikseen eri kohtiin kehoon. Vaikka Menitorix sisältää tetanustoksoidia (inaktivoitu bakteeritoksiini, jota käytetään jäykkäkouristusrokotteissa) on silti tarpeen antaa lapselle rokotusohjelman mukaiset jäykkäkouristusrokotukset.

3. MITEN MENITORIX ANNETAAN

Jokainen Menitorix-annos koostuu yhdestä 0,5 ml:n injektioista. Lääkäri tai terveydenhoitaja antaa Menitorix-injektion lihakseen (tavallisesti ulomman reisilihaksen etu-yläosaan, mutta leikki-ikäisillä injektio voidaan myös antaa olkavarren hartialihakseen). Lääkäri tai terveydenhoitaja varmistaa, että injektioita ei anneta verisuoneen tai ihon yläkerrokseen.

Menitorixin käyttö pikkulapsilla ensimmäisenä rokotuksena Hib- ja Men C-tautia vastaan

Lapsesi saa kolme annosta Menitorixia. Ensimmäinen annos annetaan vasta kun lapsi on täyttänyt kaksi kuukautta. Annosten välillä on oltava vähintään neljä viikkoa.

Menitorixin käyttö tehosteena Hib- ja Men C-tautia vastaan

Hib ja Men C tehosteannos tulee antaa joskus toisena ikävuotena edellyttäen, että perusrokotukset Hib- ja Men C-tautia vastaan on annettu kokonaisuudessaan.

Menitorixia voidaan käyttää tehosteena lapsille, jotka aikaisemmin ovat saaneet Menitorixia tai lapsille, jotka ovat saaneet jotakin toista rokotetta näitä tauteja vastaan (mukaan lukien ne lapset, jotka saivat kaksi annosta Men C-rokotetta varhain elämässä).

Jos lapsesi saa enemmän Menitorixia kuin oli tarkoitus

On hyvin epätodennäköistä, että lapsesi saa likaa tai liian vähän rokotetta, sillä jokainen annos on pakattu erilliseen injektioapulloon. Lisäksi lääkäri tai terveydenhoitaja antaa injektion. Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitajaan, jos annettu annos/annetut annokset huolestuttavat sinua.

Jos jokin rokotuskerta jää väliin

Lääkäri tai terveydenhoitaja neuvoo milloin rokotukset tulee antaa lapsellesi. Ota hyvin tärkeää ottaa yhteyttä neuvolaan (tai rokotuskeskukseen) niin nopeasti kuin mahdollista, jos jokin neuvolakäynti jää toteutumatta. Uudesta käynnistä on sovittava annoksen/annosten saamiseksi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Menitorix voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jokainen rokote voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, mutta ne ovat hyvin harvinaisia. Niitä havaitaan harvemmin kuin yhdellä henkilöllä 10000:sta rokotetusta. Voi olla, että lasta halutaan seurata neuvolassa lyhyen ajan rokotuksen jälkeen. Tämä on siltä varalta, että hän saa välittömän allergisen reaktion. Kerro heti lääkärille tai terveydenhoitajalle, jos lapsellesi nousee ihottuma (joka voi olla koholla tai paukamilla), tai jos hänen kurkkunsa, kasvonsa tai niskansa turpoaa tai jos hän kokee hengenahdistusta. Muita vaikean allergisen reaktion oireita ovat verenpaineen lasku ja tajuttomuus. On hyvin tärkeää, että lapsesi saa tähän heti lääketieteellistä hoitoa. Jos oireet alkavat vasta neuvolasta lähdettyänne, on hakeuduttava lääketieteelliseen hoitoon niin nopeasti kuin mahdollista (esim. tapaturma- tai päivystysvastaanotto).

Menitorixin kliinisissä tutkimuksissa esiintyneitä haittavaikutuksia, kun rokotetta annettiin ensimmäisenä rokotuksena tai tehosteena Hib- ja Men C-tauteja vastaan:

- ◆ **Hyvin yleisiä (useammin kuin kerran 10 rokotuksen jälkeen):**
 - kipua, punoitusta tai turvotusta injektiokohdassa
 - kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - ärtyneisyys
 - ruokahaluttomuus
 - uneliaisuus
- ◆ **Melko harvinaisia (harvemmin kuin kerran 100 rokotuksen jälkeen mutta useammin kuin kerran 1000 rokotuksen jälkeen):**
 - itku
 - ripuli
 - sairauden tunne
 - huonovointisuus
 - kuume ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$)
- ◆ **Harvinaisia (harvemmin kuin kerran 1000 rokotuksen jälkeen mutta useammin kuin kerran 10000 rokotuksen jälkeen):**
 - ihottuma

Muita päivien tai viikkojen kuluttua Menitorix-rokotuksen jälkeen hyvin harvoin raportoituja haittavaikutuksia (harvemmin kuin kerran 10000 rokoteannoksen jälkeen) ovat: Allergiset reaktiot (jotka ilmenevät kutisevina ihottumina käsissä ja jaloissa, silmien ja kasvojen turpoamisena, hengitys-

tai nielenemisvaikeuksina), imusolmukkeiden turpoaminen, huimaus, kouristukset (kouristuskohdot), joihin liittyi korkea kuume, epätavallinen lihasvelttous, päänsärky.

Jotakin muita haittavaikutuksia on raportoitu hyvin harvoin (harvemmin kuin kerran 10000 rokotuksen jälkeen) lapsilla, jotka saivat muita Men C-rokotteita. Näitä olivat kollapsi tai shokki, lapsen reagoimattomuus vanhempiin jonkin aikaa rokotuksen jälkeen, pyörtyminen, kouristukset lapsilla, joilla aikaisemmin oli ollut kouristuksia, tunnon puuttuminen tai tunnon lisääntyminen (esim. kipu, pistely ja puuttuminen tai kutina injektio kohdassa), nivelsärky, punasiniisiä kohtia tai läiskiä ihon alla.

Tämä rokote ei voi aiheuttaa Men C tai Hib-infektioita. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai paikalliseen tapaturma- tai päivystysvastaanottoon, jos lapsesi saa seuraavia oireita: niskakipua tai niskajäykkyyttä, välttää valoa (fotofobia), väsymystä tai sekavuutta, punasiniisiä mustelmia (jotka eivät himmene kun niitä painetaan). Taustalla voi olla jokin muu sairaus, joka vaatii lisäselvitystä.

Nefroottinen syndrooma on munuaissairaus, joka johtaa erityisesti kasvojen tai silmien turpoamiseen, proteiinien erittymiseen virtsaan (mikä saa virtsan vaahtoamaan) ja/tai painon nousuun. Tämä sairaus saattaa ilmaantua uudelleen muutaman kuukauden kuluttua rokotuksesta lapsilla, joilla tämä sairaus on aikaisemmin lääketieteellisesti todettu. Kerro lääkärillesi, jos rokotuksen jälkeen havaitset samankaltaisia oireita lapsellasi.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai koettu haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkäriin tai apteekkiin.

5. MENITORIXIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Menitorixia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin, eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä voit kysyä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Menitorix sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat:

Haemophilus tyypin b polysakkaridia (polyribosyylibitolifosfaatti)	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	12,5 mikrog
<i>Neisseria meningitidis</i> seroryhmä C (kanta C11) polysakkaridia	5 mikrog
konjugoituna tetanustoksoidikantajaproteiiniin	5 mikrog
- Muut aineosat ovat:
 - Injektiokuiva-aine: trometamoli, sakkaroosi
 - Liuos: natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko

1 annoksen pakkaus:

- injektio pullon (lasia): valkoinen Hib-Men C-injektiokuiva-aine

- esitäytetty ruisku: 0,5 ml kirkasta, väritöntä natriumkloridiliuotinta
Injektiokuiva-aine liuotetaan liuottimeen juuri ennen injektiota.

Menitorix on saatavana 1 ja 10 annoksen pakkauksissa 2 tai 20 neulalla tai ilman neuloja

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks Annex 1 - Täytetään kansallisesti]

Valmistaja

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

Tällä lääkkeellä on myyntilupa seuraavissa EEA maissa seuraavilla nimillä

Iso-Britannia

Menitorix

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkelaitoksen kotisivuilla

[Täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhoitoalan henkilökunnalle

Rokotetta tulee silmämääräisesti tarkistaa ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.

Rokote saatetaan valmiiksi lisäämällä koko esitäytetyn ruiskun sisältö (liuotin) injektiopulloon (injektiokuiva-aine). Tämän jälkeen rokotetta on ravistettava hyvin kunnes jauhe on täysin liennut liuottimeen.

Koko injektiopullon sisältö injisoidaan.

Valmiiksi saattamisen jälkeen rokote tulee antaa heti. Muussa tapauksessa rokote tulee säilyttää jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa). Rokote on hävitettävä, ellei sitä käytetä 24 tunnin sisällä valmiiksi saattamisesta.

Tutkimustulokset osoittavat, että valmiiksi saatettu rokote voidaan myös säilyttää 24 tuntia huoneenlämmössä (25 °C). Rokote on hävitettävä, ellei sitä käytetä 24 tunnin sisällä valmiiksi saattamisesta.

Käyttämättä jäänyt rokote tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaan.

LIITE IV
MYYNTELUPAEHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tulee varmistaa, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Hakijaa/myyntiluvan haltijaa pyydetään sitoutumaan siihen, että se jättää *Menitorixin* käynnissä olevien pitkän aikavälin vasta-ainetasotutkimusten tulokset relevanttien toimivaltaisten kansallisten viranomaisten arvioitaviksi. Tämä käsittää siis tutkimuksissa 013 ja 022 tehosterokotuksen saaneiden vasta-ainetasojen pysyvyyden seurannan seuraavasti:

- Yli 4 vuoden seuranta tutkimuksen 013 kohteille: tutkimukset 027, 028 ja 029.
- Viiden vuoden seuranta tutkimusten 010/022 kohteille: tutkimukset 023, 024, 025 ja 026.