

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	Naam	Sterkte *	Frameceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (Concentratie)
Engeland	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Engeland		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5ml
België	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B-1330 Rixensart, België		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5 ml
Griekenland		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Griekenland	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5 ml
Ierland		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Ierland	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5 ml
Polen		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Engeland	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5 ml
Spanje		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Spanje	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	intramusculaire injectie	0,5 ml

* Hib PRP - Haemophilus influenza type B polyribosylribitol fosfaat
TT- tetanustoxoïd
MenC PSC - Neisseria meningitidis serogroep C polysaccharide

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER,
OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN MENITORIX

Menitorix is een gevriesdroogd vaccin dat bestaat uit 5 µg van het gezuiverde kapselpolysacharide van *Haemophilus influenzae* type b, polyribosylribitolfosfaat (PRP), en 5 µg van het kapselpolysacharide van meningokokken van groep C (PSC), beide rechtstreeks geconjugeerd aan tetanustoxoïd (TT) als dragereiwit. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor de actieve immunisatie van zuigelingen vanaf 2 maanden en peuters tot 2 jaar voor de preventie van invasieve aandoeningen veroorzaakt door *H. influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* groep C (MenC), en wordt toegediend door middel van intramusculaire injectie.

De aanvrager/houder van een vergunning voor het in de handel brengen heeft via de procedure van wederzijdse erkenning een aanvraag voor een handelsvergunning voor Menitorix ingediend op basis van de door het Verenigd Koninkrijk verleende handelsvergunning. De verwijzingsprocedure werd gestart met het Verenigd Koninkrijk als de rapporterende lidstaat, in verband met punten van zorg die naar voren waren gebracht door de betrokken lidstaten Griekenland, Polen en Spanje ten aanzien van ernstige veiligheids- en werkzaamheidskwesties en de correlaten van immunologische bescherming. Deze lidstaten waren van oordeel dat de overgelegde klinische documentatie onvoldoende was om de klinische werkzaamheid en veiligheid van Menitorix vast te stellen, aangezien het middel een geheel nieuw bivalent conjugaatvaccin betreft. Op 26 april 2007 werden deze kwesties verwezen naar het CHMP tijdens de verwijzingsprocedure krachtens artikel 29 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Na de eerste beoordeling was het CHMP van oordeel dat onder de onderzoeksomstandigheden de overgelegde gegevens inzake veiligheid en immunogeniteit toereikend waren voor de beoordeling van de risico-batenverhouding van *Menitorix* voor priming en/of boosting, en konden worden gebruikt voor de beoordeling van de waarschijnlijke bescherming die het vaccin biedt. De hoeveelheid veiligheidsgegevens afkomstig van klinische onderzoeken en de overeenkomst van dit nieuwe vaccin met reeds goedgekeurde geneesmiddelen waren beide redenen om de geleverde databank te accepteren, wat nog wordt ondersteund door het feit dat de beschikbare veiligheidsgegevens niet wijzen op eventuele ongewone problemen. Het CHMP was niettemin van mening dat er punten van zorg waren ten aanzien van de aanwezigheid van antilichamen op lange termijn, de toereikendheid van de veiligheidsgegevens in het licht van het richtsnoer "Clinical Evaluation of New Vaccines" (klinische beoordeling van nieuwe vaccins) van het CHMP en de indicatie van Menitorix voor zowel priming als boosting. Het CHMP heeft een lijst goedgekeurd met onopgeloste problemen waarover de aanvrager/vergunninghouder zich moet buigen, en heeft de Werkgroep Vaccins (VWP) verzocht dezelfde onopgeloste kwesties in overweging te nemen. De VWP beoordeelde de nieuwe en de al eerder overgelegde gegevens, en besloot dat de gegevens inzake veiligheid en immunogeniteit toereikend en bevredigend zijn om de goedkeuring van Menitorix te ondersteunen. De gegevens ondersteunen het gebruik van Menitorix voor priming op de zuigelingenleeftijd, voor boosting in het tweede levensjaar en voor boosting van peuters die met Menitorix of met andere Hib- en MenC-conjugaatvaccins zijn geprimeerd.

Voor de bespreking van de implicatie van de gegevens over 18 maanden na boosting in onderzoek 022 ten aanzien van langdurige bescherming tegen MenC, met name bij degenen die primaire vaccinatie met Menitorix krijgen toegediend, beoordeelde de aanvrager/vergunninghouder de beschikbare gegevens met betrekking tot antilichaamtiteren en werkzaamheid van het vaccin na toediening van een enkelvoudige dosis van monovalente vaccins in het tweede levensjaar. De gegevens uit samenvattingen van de productkenmerken, uit de literatuur en verkregen tijdens klinische ontwikkeling in combinatie met recente surveillancegegevens uit het Verenigd Koninkrijk en Canada duiden erop dat de werkzaamheid van het vaccin hoog bleef bij niet-geprimeerde proefpersonen die in hun tweede levensjaar met een enkelvoudige dosis waren gevaccineerd. Op grond van de bij onderzoeken verkregen SBA-MenC-titers en SBA GMT en vanwege de werkzaamheid van enkelvoudige doses monovalente MenC-conjugaatvaccins bij niet-geprimeerde peuters is de aanvrager/vergunninghouder tot de conclusie gekomen dat de langetermijnwerkzaamheid van *Menitorix* ten minste even goed, zo niet beter is dan die waargenomen in deze leeftijdsgroep in het Verenigd Koninkrijk en Canada. In een lopend onderzoek zullen langetermijngegevens over SBA worden verzameld, terwijl de aanvrager/vergunninghouder in de daaropvolgende onderzoeken 023, 024, 025 en 026 gedurende

vijf jaar toezicht zal houden op de blijvende aanwezigheid van antilichamen overeenkomstig het richtsnoer "Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population" (klinisch onderzoek van geneesmiddelen in de pediatrie populatie) (CPMP/ICH/2711/99).

Het CHMP was van oordeel dat de gegevens erop duiden dat de waarschijnlijke langdurige bescherming die *Menitorix* biedt, geen bron van zorg hoeft te zijn bij priming en boosting of voor boosting van kinderen die met andere MenC-conjugaatvaccins zijn geprimeerd. Daarnaast oordeelt het CHMP dat de gegevens over de handhaving van de SBA-titers tot wel 5 jaar na boosting met *Menitorix* op zichzelf geen voorspellende waarde hebben ten aanzien van het beschermende effect van vaccinatie op langere termijn. Dit laatste kan alleen worden ingeschat door uitgebreide ziektesurveillance. Daarom gaat het CHMP akkoord met de voorgestelde herziene samenvatting van de productkenmerken die een nauwkeurige en uitgebreide weerspiegeling vormt van de reeds verzamelde uitgebreide hoeveelheid gegevens inzake de door dit vaccin geboden immuniteit.

Ter bevestiging van de adequaatheid van de veiligheidsdatabank betreffende kinderen die zijn geprimeerd en/of geboost met *Menitorix*, verstrekten de aanvrager/vergunninghouder aanvullende gegevens afkomstig uit twee onlangs gerapporteerde onderzoeken. Hiermee is de totale databank uitgebreid met nog eens 1 131 proefpersonen die in totaal 2 992 doses *Menitorix* ontvingen. De nieuwe totalen bedragen dan ook 3 293 zuigelingen gevaccineerd met *Menitorix* als primaire kuur of als booster en 578 zuigelingen gevaccineerd met 1 713 doses van nauw verwante Hib-MenC-formuleringen. Volgens de eerder overgelegde gegevens was de incidentie van ongewenste verschijnselen van graad 3 die als gerelateerd aan vaccinatie of boostervaccinatie werden beschouwd, zeer laag en vergelijkbaar in de verschillende onderzoeksgroepen. De twee nieuwe onderzoeken leverden soortgelijke gegevens op. *Menitorix* wordt sinds september 2006 in het Verenigd Koninkrijk gebruikt. Tot nu toe zijn drie 6-maandelijks periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) uitgebracht, met geruststellend lage meldingspercentages en zonder nieuwe bezwaren ten aanzien van de veiligheid, zodat de aanvrager/vergunninghouder kon concluderen dat het veiligheidsprofiel voldoende wordt weergegeven in de "Core Safety Information" (belangrijkste veiligheidsinformatie). Na een aantal meldingen van vermoede bijwerkingen werd rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken van *Menitorix* echter herzien. De aanvrager/vergunninghouder is van oordeel dat de omvang van de totale veiligheidsdatabank volledig voldoet aan de aanbevelingen van het CHMP-richtsnoer "*Clinical Evaluation of New Vaccines*" en groot genoeg is om soms optredende gebeurtenissen te signaleren.

Het CHMP was van oordeel dat de overgelegde veiligheidsgegevens erop wijzen dat de tijdens klinische onderzoeken waargenomen lokale en systemische ongewenste voorvallen wat betreft typen en percentages voor een polysaccharide-eiwit conjugaatvaccin zoals verwacht waren en dat de reactogeniciteit vergelijkbaar is met andere monovalente MenC- en Hib-vaccins met één component uit andere klinische onderzoeken. De postmarketinggegevens gaven geen aanleiding tot nieuwe punten van zorg en het bevredigende veiligheidsprofiel van het vaccin werd ondersteund door de veiligheidsgegevens vermeld in PSUR 3 na toepassing van *Menitorix* als booster dosis voor Hib en MenC bij ongeveer 0,6 miljoen peuters in het Verenigd Koninkrijk. Daarom was het CHMP van oordeel dat de omvang van de veiligheidsdatabank al toereikend was vóór toevoeging van de aanvullende, van klinisch onderzoek afkomstige gegevens en dat met de nieuwe ingediende informatie het totaal ruim boven het in het CHMP-richtsnoer genoemde minimum wordt gebracht. Over het geheel genomen oordeelt het CHMP dat de veiligheidsdatabank voldoende uitgebreid en qua inhoud toereikend is en het gebruik van *Menitorix* ondersteunt voor priming op de zuigelingenleeftijd en voor boosting van kinderen in het tweede levensjaar die met *Menitorix* of met andere Hib- en MenC-conjugaatvaccins zijn geprimeerd.

Conclusies ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid

De gegevens inzake immunogeniteit duiden erop dat *Menitorix* ten minste even effectief is als de goedgekeurde PRP-T- en MenC-conjugaatvaccins bij toepassing voor priming en/of boosting overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken. *Menitorix* kan worden gebruikt voor boosting van peuters die met dit vaccin of met andere goedgekeurde Hib- en MenC- conjugaatvaccins zijn geprimeerd. Het CHMP is van oordeel dat onder de omstandigheden van het onderzoek *Menitorix* voldoende afweerreacties opwekt tegen beide bestanddelen van het conjugaat voor een bescherming die naar verwachting ten minste even goed is als die van goedgekeurde vergelijkingsmiddelen. De firma heeft al een beoordeling van de langdurige aanwezigheid van antilichamen gepland. Om deze procedure af te ronden,

moet het bedrijf zich formeel committeren aan het ter beoordeling door de betreffende nationale bevoegde instanties overleggen van de gegevens van langduriger follow-up van de onderzoeken 010/022 en 013 met verwachte tijdlijnen.

De totale veiligheidsdatabank met resultaten uit klinische onderzoeken omvat nu 3 293 zuigelingen die met *Menitorix* als primaire kuur of als booster zijn gevaccineerd en 578 zuigelingen die zijn gevaccineerd met 1 713 doses van nauw verwante Hib-MenC-formuleringen. Deze databank overtreft dan ook de in het CHMP-richtsnoer voorgestelde hoeveelheid gegevens voor echt nieuwe vaccins. De overeenkomst van *Menitorix* met reeds goedgekeurde middelen en het feit dat de beschikbare veiligheidsgegevens niet wijzen op ongebruikelijke problemen, zijn allebei redenen om de geleverde databank te accepteren. Kuren die *Menitorix* bevatten, waren niet meer reactogeen dan de kuren met vergelijkingsmiddelen waarin dezelfde totale reeks antigenen werd toegediend. Ten slotte zijn de postmarketing-surveillancegegevens uit het Verenigd Koninkrijk geruststellend. De overgelegde gegevens inzake veiligheid en immunogeniteit zijn voldoende om vast te stellen dat de risico-batenverhouding voor de toepassing van *Menitorix* voor priming op de zuigelingenleeftijd en/of boosting in het tweede levensjaar gunstig is. De recentste herzieningen van de samenvatting van de productkenmerken vormen een weerspiegeling van de tot nu toe voorhanden gegevens.

Overeenkomstig deze conclusies oordeelde het CHMP dat *Menitorix* (GSK Bio) kan worden geregistreerd.

Op grond van

- de beoordelingsrapporten van de rapporteur en de corapporteur,
- het antwoord van de aanvrager/vergunninghouder op de vragen van het CHMP,
- de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP,

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunning voor *Menitorix* te verlenen, met wijzigingen van de betreffende rubrieken van de productinformatie en het nakomen van verplichtingen. De herziene productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter) staat weergegeven in bijlage II van het advies. De voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen staan vermeld in bijlage IV.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Menitorix en aanverwante namen (zie Annex I) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Haemophilus type b en *Meningokokken* groep C geconjugeerd vaccin
[Zie Annex I – per land in te vullen]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na bereiding bevat elke dosis van 0,5 ml:

Haemophilus type b polysaccharide (polyribosylribitolfosfaat)	5 microgram
geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	12,5 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogroep C (stam C11) polysaccharide	5 microgram
geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	5 microgram

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Wit poeder en een helder kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie van kinderen vanaf 2 maanden en peuters tot 2 jaar voor de preventie van invasieve aandoeningen veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* groep C (MenC).

Zie ook rubriek 4.4.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Primaire vaccinatie bij zuigelingen vanaf 2 maanden tot de leeftijd van 12 maanden:

Drie doses van elk 0,5 ml dienen te worden toegediend met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Menitorix voor één of twee doses van de primaire vaccinatiecyclus en andere Hib en/of MenC geconjugeerde vaccins voor andere dosis(-es). Het wordt aanbevolen om zuigelingen die Menitorix krijgen als eerste dosis, dit vaccin ook dienen te krijgen als tweede en derde dosis van de primaire vaccinatiecyclus.

Booster vaccinatie:

Na de primaire vaccinatie op de zuigelingenleeftijd dienen boosterdoses van Hib en MenC te worden toegediend. Bij kinderen die een acellulair kinkhoest combinatievaccin ontvingen met daarin Hib in de

primaire zuigelingenimmunisatiereeks dient de Hib boosterdosis te worden toegediend voor de leeftijd van 2 jaar.

Een eenmalige (0,5 ml) dosis Menitorix kan worden gebruikt om de immuniteit tegen Hib en MenC te versterken bij kinderen die eerder een primaire immunisatiereeks met Menitorix of met andere Hib of MenC geconjugeerde vaccins hebben voltooid. De timing van de boosterdosis dient in overeenstemming te zijn met beschikbare officiële aanbevelingen en dient in het algemeen vanaf de leeftijd van 12 maanden te zijn en vóór de leeftijd van 2 jaar.

Menitorix wordt niet aanbevolen bij kinderen boven de leeftijd van 2 jaar door gebrek aan veiligheids- en effectiviteitsdata.

Lange termijn immunogeniciteitsgegevens na het gebruik van Menitorix als primaire en booster vaccinatie zijn nog niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Menitorix mag alleen gegeven worden als intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale dijgebied. Bij kinderen tussen 12 en 24 maanden kan het vaccin worden toegediend in de deltoideusregio. (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)

Menitorix dient onder geen omstandigheid intravasculair, intradermaal of subcutaan te worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen, inclusief tetanustoxoïd, of voor één van de andere hulpstoffen (zie rubrieken 2 en 6.1).

Overgevoeligheidsreactie na eerdere toediening van Menitorix.

Acute ernstige ziekten met koorts. De aanwezigheid van een beperkte infectie is geen contra-indicatie voor vaccinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle injecteerbare vaccins dienen altijd passende medische behandeling en toezicht ruim aanwezig te zijn in geval van een zeldzame anafylactische gebeurtenis volgend op de toediening van het vaccin.

Vaccinatie dient te worden voorafgegaan door het afnemen van een anamnese (met name met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijk optreden van ongewenste gebeurtenissen) en een lichamelijk onderzoek.

Het vaccin dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met thrombocytopenie of een stollingsstoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de subcutane toediening van Menitorix, en daarom is de mogelijkheid van toxiciteit of verminderde werkzaamheid die kan optreden bij deze wijze van toediening onbekend.

Menitorix zal alleen bescherming bieden tegen *Haemophilus influenzae* type b en *Neisseria meningitidis* groep C. Zoals met alle vaccins kan Menitorix mogelijk niet bij elke gevaccineerd individu volledig beschermen tegen de infecties die het beoogt te voorkomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van Menitorix bij peuters die geen primaire vaccinatie hebben gehad met Hib en MenC conjugaten.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Menitorix bij immuundeficiënte personen. Bij personen met verminderde immuunrespons (hetzij door het gebruik van immunosuppressieve therapie, door een genetische afwijking, door een infectie met humaan immunodeficiëntie virus (HIV), of andere oorzaken) kan mogelijk geen beschermende immuunrespons tegen Hib en MenC geconjugeerde vaccins worden verkregen. Personen met complementdeficiënties en personen met functionele of anatomische asplenie

kunnen een immuunrespons tegen Hib en MenC geconjugeerde vaccins laten zien; echter, de mate van bescherming die zou worden geboden is onbekend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Menitorix bij zuigelingen die vroegtijdig geboren zijn. Om die reden is de mate van bescherming die zou worden geboden onbekend.

Ofschoon symptomen van meningisme, zoals nekpijn/nekstijfheid of fotofobie zijn beschreven na toediening van andere MenC geconjugeerde vaccins, zijn er geen aanwijzingen dat MenC geconjugeerde vaccins meningitis veroorzaken. Klinische oplettendheid voor de mogelijkheid op toevallig optredende meningitis dient te worden gehandhaafd.

Immunisatie met dit vaccin is geen vervanging voor standaard tetanus immunisatie.

Omdat Hib capsulair polysaccharide antigeen in de urine wordt uitgescheiden, kan een positieve urine antigeentest worden waargenomen binnen 1-2 weken na vaccinatie. Andere diagnostische tests, niet gebaseerd op de detectie van het capsulair antigeen in urine, dienen te worden gebruikt om Hib ziekte gedurende deze periode aan te tonen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Menitorix dient niet te worden gemengd met enig ander vaccin in dezelfde spuit.

Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd gegeven te worden op verschillende injectieplaatsen.

In verschillende onderzoeken met gelicenseerde monovalente meningokokken groep C geconjugeerde vaccins, heeft gelijktijdige toediening met combinaties die difterie, tetanus en acellulaire kinkhoest bestanddelen bevatten (met of zonder geïnactiveerde poliovirussen, hepatitis B oppervlakte antigeen of Hib geconjugerd [bijv. DTPa-HBV-IPV-Hib*]) laten zien te leiden tot lagere serum bactericide antilichaam (SBA) geometrische gemiddelde titers (GMT) in vergelijking met aparte toediening of gelijktijdige toediening met cellulaire kinkhoestvaccins. De aantallen waarin SBA titers van ten minste 1:8 worden bereikt zijn niet gewijzigd. Op dit moment is zijn de mogelijke implicaties van deze observaties voor de duur van de bescherming niet bekend.

In klinische onderzoeken met primaire vaccinatierreeksen werd Menitorix tegelijkertijd toegediend (in verschillende dijen) met een DTPa-HBV-IPV vaccin. De respons op alle tegelijkertijd toegediende antigenen waren bevredigend en waren vergelijkbaar met die welke werden bereikt bij controlegroepen die DTPa-HBV-IPV-Hib* toegediend kregen tegelijk met een MenC geconjugerd vaccin (MenCC), of DTPa-HBV-IPV* tegelijk met een Hib geconjugerd vaccin zonder MenCC. De immuunrespons tegen de Hib en MenC bestanddelen van Menitorix is alleen bepaald in klinische primaire vaccinatie onderzoeken die gebruik maakten van gelijktijdige toediening met DTPa-IPV* of DTPa-HBV-IPV* vaccins.

In een onderzoek met primaire vaccinatie leidde gelijktijdige toediening van een onderzoeksvaccin, dat dezelfde hoeveelheid geconjugerd Hib en MenC sacchariden bevatte als Menitorix, met DTPa-HBV-IPV* en een geregistreerd pneumokokken saccharide geconjugerd vaccin (de drie injecties werden gegeven op anatomisch afzonderlijke plaatsen) tot dezelfde immuunrespons tegen de zeven pneumokokken serotypen als die welke werden bereikt in een groep die DTPa-HBV-IPV* ontving gelijktijdig met Hib (geconjugerd aan tetanustoxoïd) en een geregistreerd pneumokokken saccharide geconjugerd vaccin.

Er zijn geen gegevens over gelijktijdig gebruik van Menitorix met cellulaire kinkhoest- en orale poliomyelitis vaccins, interferentie wordt echter niet verwacht.

In een onderzoek naar boostervaccinatie tegen Hib en MenC werd Menitorix gelijktijdig toegediend (in verschillende dijen) met een eerste dosis van een gecombineerd bof, mazelen en rubella (BMR) vaccin. In vergelijking met de twee controlegroepen die ofwel Menitorix of BMR alleen kregen, was de

immuunrespons tegen de antigenen in beide vaccins niet verminderd door gelijktijdige toediening. Zie rubrieken 4.8 en 5.1.

*GlaxoSmithKline combinatievaccin

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Menitorix is niet bedoeld voor gebruik bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van het vaccin indien gebruikt tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

- Klinische onderzoeken

In klinische onderzoeken werd Menitorix toegediend als een primaire reeks van drie doses (N=1.171) of als een booster dosis (N=991). Wanneer Menitorix werd toegediend als primaire vaccinatiecyclus van drie doses, werd gelijktijdig een DTPa-HBV-IPV* vaccin (N=796) of een DTPa-IPV vaccin* (N=375) toegediend. Bijwerkingen die optraden tijdens deze onderzoeken werden meestal gemeld binnen 48 uur na vaccinatie.

In twee klinische onderzoeken (N=578), werd Menitorix gelijktijdig toegediend met een gecombineerd bof, mazelen, rubella (BMR) vaccin. In één van deze onderzoeken werd de incidentie van bijwerkingen bij personen waargenomen (N=102) die Menitorix gelijktijdig met BMR* kregen. Deze waren gelijkwaardig aan die welke werden waargenomen in de groep die alleen BMR ontving (N=91) of alleen Menitorix (N=104). (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

Bijwerkingen die werden beschouwd als ten minste mogelijk gerelateerd aan vaccinatie zijn als volgt ingedeeld naar frequentie.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Psychische stoornissen:

zeer vaak: prikkelbaarheid

zelden: huilen

Zenuwstelselaandoeningen:

zeer vaak: suf voelen

Maagdarmsstelselaandoeningen:

zeer vaak: verloren eetlust

zelden: diarree, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

zelden: atopische dermatitis

rare: rash

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

zeer vaak: koorts (rectaal $\geq 38^{\circ}\text{C}$), zwelling, pijn, gewone roodheid: reactie bij de injectieplaats
zelden: koorts (rectaal $> 39,5^{\circ}\text{C}$), malaise

- Post marketing ervaring

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd na toediening van Menitorix:

Allergische reacties (inclusief urticaria en anafylactoïde reacties), lymfadenopathie, duizeligheid, koortsconvulsies, hypotonie, hoofdpijn.

- Andere mogelijke bijwerkingen:

Onderstaande zijn niet gemeld in relatie met toediening van Menitorix maar zijn zeer zelden opgetreden bij het routinematige gebruik van gelicenseerde meningokokken groep C geconjugeerde vaccins:

Ernstige huidreacties, collaps of shock-achtige toestand (hypotone-hyporesponsieve episode), flauwvallen, convulsies bij patiënten met pre-existente convulsieve aandoeningen, hypo-esthesie, paresthesie en hypotonie, achteruitgang van nefrotisch syndroom, arthralgie, petechiae en/of purpura.

*GlaxoSmithKline combinatievaccin

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bacteriële vaccins ATC code: J07AG53

Primaire vaccinatiecyclus

Klinische onderzoeken hebben de antilichaam respons onderzocht één maand na twee doses en na voltooiing van een primaire vaccinatiecyclus met 3 doses Menitorix (tegelijktijd toegediend met DTPa-HBV-IPV of DTPa-IPV vaccins) toegediend na ongeveer 2, 3, 4 maanden of 2, 4, 6 maanden aan 814 zuigelingen.

Percentages van personen met antilichaam titers $\geq$ assay afkapwaarde één maand na primaire vaccinatie met Menitorix tegelijkertijd toegediend met DTPa-IPV* of DTPa-HBV-IPV* vaccins waren als volgt:

Antilichaam		2-3-4 maanden schema	
		Na twee doses N=93	Na drie doses N=330†
Anti-PRP	≥ 0,15 microgram/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 microgram/ml	76,3%	97,3%
	GMC (microgram/ml)	3,40	11,18
rSBA-MenC	≥ 1:8	100,0%	98,8%
	≥ 1:32	98,9%	97,9%
	≥ 1:128	98,9%	92,4%
	GMT	679,6	685,5

N= aantal personen met beschikbare resultaten

%= percentage personen met titers gelijk aan of boven de afkapwaarde

PRP= polyribosylribitolfosfaat

rSBA-MenC= serum bactericide antilichamen tegen meningokokken polysaccharide C met gebruikmaking van konijnencomplement

GMC of GMT= geometrische gemiddelde antilichaamconcentratie of titer

†= personen met leeftijd ≤ 18 weken ten tijde van de derde Menitorix dosis

Antilichaam		2-4-6 maanden schema	
		Na twee doses N=111	Na drie doses N=111
Anti-PRP	≥ 0,15 microgram/ml	96,4%	100,0%
	≥ 1 microgram/ml	74,8%	97,3%
	GMC (microgram/ml)	3,26	12,84
rSBA-MenC	≥ 1:8	100,0%	100,0%
	≥ 1:32	100,0%	100,0%
	≥ 1:128	96,4%	99,1%
	GMT	847,2	2467,1

N= aantal personen met beschikbare resultaten

%= percentage personen met titers gelijk aan of boven de afkapwaarde

PRP= polyribosylribitolfosfaat

rSBA-MenC= serum bactericide antilichamen tegen meningokokken polysaccharide C met gebruikmaking van konijnencomplement

GMC of GMT= geometrische gemiddelde antilichaamconcentratie of titer

Blijvende aanwezigheid van antilichaam is aangetoond voor Hib in drie klinische onderzoeken (N=217) waarin 98,2% van de personen een anti-PRP concentratie ≥ 0,15 microgram/ml hadden op de leeftijd van 11-18 maanden, d.w.z. 7-14 maanden na voltooiing van een primaire reeks met 3 doses Menitorix.

In drie klinische onderzoeken (N=209) had 92,3% van de personen een SBA-MenC titer ≥ 1/8 op de leeftijd van 11-18 maanden, d.w.z. 7-14 maanden na voltooiing van een primaire reeks met 3 doses Menitorix. Alle personen hadden een immunologische reactie op een proefdosis van 10 µg ongeconjugerd groep C meningokokken polysaccharide met een drieëndertigvoudige toename van SBA titers, waarmee het immuungeheugen dat door de primaire vaccinatiecyclus wordt geïnduceerd, is aangetoond.

Boostervaccinatie

Percentages van personen met antilichaamtiter $\geq$ assay afkapwaarde één maand na boostervaccinatie met Menitorix, alleen toegediend of tegelijkertijd met DTPa-HBV-IPV* vaccine waren als volgt:

	Primaire vaccinatie voorgeschiedenis		
	Personen met 3 doses Menitorix* gevaccineerd N=123	Personen met 2 doses NeisVac-C** gevaccineerd N=167	Personen met 3 doses Meningitec** of Menjugate** gevacineerd N=96
Anti-PRP antilichamen			
$\geq 0,15$ microgram/ml	100,0%	100,0%	100,0%
≥ 1 microgram/ml	100,0%	98,8%	99,0%
GMC (microgram/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= aantal personen met beschikbare resultaten

PRP= polyribosylribitolfosfaat

rSBA-MenC= serum bactericide antilichamen tegen meningokokken polysaccharide C met gebruikmaking van konijnencomplement

GMC of GMT= geometrische gemiddelde antilichaamconcentratie of titer

%= percentage personen met titers gelijk aan of boven de afkapwaarde

*= tegelijkertijd toegediend met DTPa-HBV-IPV

**= tegelijkertijd toegediend met DTPa-Hib-TT bevattende vaccins

Percentages van personen met antilichaamtiter $\geq$ assay afkapwaarde één maand na boostervaccinatie met Menitorix tegelijkertijd toegediend met bof-mazelen-rubella vaccin (BMR)* waren als volgt:

	Primaire vaccinatie voorgeschiedenis		
	Personen met 3 doses Menitorix* gevaccineerd N= 349	Personen met 3 doses Meningitec + Pediacel gevaccineerd N= 115	Personen met 3 doses gelicenseerd Meningitec** of Menjugate** gevaccineerd N= 96
Anti-PRP antilichamen			
$\geq 0,15$ microgram/ml	100%	100%	100%
≥ 1 microgram/ml	100%	100%	97,9%
GMC (microgram/ml)	93,19	44,27	37,17
rSBA-MenC			
$\geq 1:8$	99,1%	95,6%	98,9%
$\geq 1:32$	98,8%	94,7%	96,8%
$\geq 1:128$	97,7%	86,0%	89,5%
GMT	2193,7	477,9	670,2

N= aantal personen met beschikbare resultaten

PRP= polyribosylribitolfosfaat

rSBA-MenC= serum bactericide antilichamen tegen meningokokken polysaccharide C met gebruikmaking van konijnencomplement

GMC of GMT= geometrische gemiddelde antilichaamconcentratie of titer

%= percentage personen met titers gelijk aan of boven de afkapwaarde

*= tegelijkertijd toegediend met DTPa-IPV vaccins

**= tegelijkertijd toegediend met DTPa-Hib-TT bevattende vaccins

De antilichaamspiegels zijn gemeten op de leeftijd van 18 maanden bij personen die een boosterdosering Menitorix toegediend hebben gekregen op maand 14 en die een primaire vaccinatie hebben gekregen met Menitorix op maand 2, 4 en 6 of met NeisVac-C op maand 2 en 4 (en een DTPa/Hib bevattend vaccin op maand 2, 4 en 6). SBA-MenC resultaten zijn beschikbaar van 177 personen, anti-PRP resultaten voor 178 personen. In totaal had 92,7% van de 177 personen SBA-MenC titers van ten minste 1:8 en 99,4% van de 178 personen had anti-PRP antilichaamconcentraties van ten minste 0,15 µg/ml. In de groep die primair geïmmuniseerd is met Menitorix en die een Menitorix booster heeft ontvangen had 49/56 (87,5%) van de personen SBA-MenC titers van ten minste 1:8 en had 56/56 (100%) anti-PRP antilichaamconcentraties van ten minste 0,15 µg/ml. In de groep die werd geïmmuniseerd met NeisVac-C had 115/121 (95%) SBA-MenC titers van ten minste 1:8 en had 121/122 (99,2%) anti-PRP antilichaamconcentraties van ten minste 0,15 µg/ml. Er waren geen significante verschillen tussen de twee groepen in de hoeveelheden SBA-MenC titers van ten minste 1:8 of anti-PRP antilichaamconcentraties van ten minste 0,15 µg/ml.

Schattingen van de effectiviteit van vaccins op basis van het standaard immunisatieprogramma van het Verenigd Koninkrijk (met gebruikmaking van verschillende hoeveelheden van de drie meningokokken groep C geconjugeerde vaccins) die de periode beslaan vanaf de introductie eind maart 1999 tot maart 2004 hebben de noodzaak voor een boosterdosering aangetoond na voltooiing van de primaire reeks (drie doses toegediend op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden). Binnen een jaar na voltooiing van de primaire reeks werd de effectiviteit in het zuigelingencohort geschat op 93% (95% betrouwbaarheidsinterval 67-99%). Echter, langer dan een jaar na voltooiing van de primaire reeks waren er duidelijke aanwijzingen voor afnemende bescherming. Schattingen van de effectiviteit op basis van een klein aantal gevallen tot op heden laten zien dat er mogelijk ook sprake is van een afnemende bescherming bij kinderen die een enkelvoudige eerste

(priming) dosis hebben gekregen op de peuterleeftijd. De effectiviteit in alle andere leeftijdsgroepen (tot 18 jaar) die enkelvoudige eerste (priming) dosis hebben gekregen is tot dusverre rond de 90% of meer gebleven, binnen en meer dan één jaar na vaccinatie.

*GlaxoSmithKline combinatievaccin

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is niet vereist voor vaccins.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en onderzoeken naar toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Trometamol

Sucrose

Oplosmiddel:

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na bereiding dient het vaccin direct te worden toegediend of te worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C). Indien niet gebruikt binnen 24 uur, dient het te worden weggegooid.

Experimentele gegevens tonen aan dat het bereide vaccin ook tot maximaal 24 uur kan worden bewaard bij kamertemperatuur (25°C). Indien niet gebruikt binnen 24 uur, dient het te worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber),

0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstopper (butylrubber) met of zonder aparte naalden in de volgende verpakkingsgrootten:

- verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met poeder plus 1 voorgevulde spuit met oplosmiddel met 2 aparte naalden of zonder naalden
- verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons met poeder plus 10 voorgevulde spuiten met oplosmiddel met 2 afzonderlijke naalden of zonder naalden

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het bereide vaccin dient visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes of materialen en/of variatie van fysiek aspect voorafgaand aan toediening. Indien dit wordt waargenomen, dient u het vaccin weg te gooien.

Het vaccin dient te worden bereid door de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met oplosmiddel aan de injectieflacon dat het poeder bevat toe te voegen. Na toevoeging van het oplosmiddel dient het mengsel goed te worden geschud totdat het poeder volledig is opgelost in het oplosmiddel.

Het gereconstitueerde vaccin is een heldere en kleurloze oplossing.

Injecteer de volledige inhoud van de injectieflacon.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Annex I – per land in te vullen]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Per land in te vullen]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Per land in te vullen]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Menitorix – en aanverwante namen (Zie Annex I) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Haemophilus type b en *Meningokokken* groep C geconjugeerd vaccin
[Zie Annex I - per land in te vullen]

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Na bereiding bevat 1 dosis (0,5 ml):

<i>Haemophilus</i> type b polysaccharide (polyribosylribitolfosfaat)	5 microgram
geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	12,5 microgram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogroep C (stam C11) polysaccharide	5 microgram
geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	5 microgram

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder:

Trometamol
Sucrose

Oplosmiddel:

Natriumchloride
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon: Poeder
1 voorgevulde spuit: Oplosmiddel
1 dosis (0,5 ml)

1 injectieflacon: Poeder
1 voorgevulde spuit: Oplosmiddel
2 naalden
1 dosis (0,5 ml)

10 injectieflacons: Poeder
10 voorgevulde spuiten: Oplosmiddel
10 x 1 dosis (0,5 ml)

10 injectieflacons: Poeder
10 voorgevulde spuiten: Oplosmiddel
20 Naalden
10 x 1 dosis (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen
Goed schudden voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intraveneus injecteren

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Verwijderen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – per land in te vullen]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Per land in te vullen]

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Per land in te vullen]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Per land in te vullen]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Per land in te vullen]

**GEGEVENS DIE OP TEN MINSTE OP DE KLEINE DIRECTE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD
VOORGEVULDE SPIJT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Menitorix en aanverwante namen (zie Annex I) oplosmiddel voor oplossing voor injectie
[Zie Annex I – per land in te vullen]

I.M.

2. TOEDIENINGSWEG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP TEN MINSTE OP DE KLEINE DIRECTE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD
FLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Menitorix en aanverwante namen (Zie Annex I) poeder voor oplossing voor injectie
Haemophilus type b en Meningococcal groep C geconjugerd vaccin
[Zie Annex I – Per land in te vullen]
I.M.

2. TOEDIENINGSWEG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Menitorix en aanverwante namen (Zie Annex I) , poeder en oplosmiddel voor oplossing voorinjectie [Zie Annex I – per land in te vullen]

Haemophilus type b en *Meningokokken* groep C geconjugeerd vaccin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat uw kind begint met het toegediend krijgen van dit vaccin.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit vaccin is voorgeschreven aan uw kind. Geef het niet door aan anderen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Menitorix en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat uw kind Menitorix krijgt
3. Hoe wordt Menitorix toegediend
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Menitorix
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS MENITORIX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Menitorix is een vaccin dat kan worden toegediend aan kinderen vanaf de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar om infectieziekten te voorkomen die veroorzaakt worden door *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* groep C (MenC) bacteriën. Het vaccin werkt doordat het het lichaam aanzet tot het aanmaken van zijn eigen bescherming (antilichamen) tegen deze bacteriën. Het vaccin kan geen Hib en MenC veroorzaken.

- ***Haemophilus influenzae* type b (Hib):** Hib bacteriën veroorzaken vooral meningitis (ontsteking van de bekleding van de hersenen en het ruggenmerg). Zelfs na herstel van Hib meningitis kunnen er complicaties zoals geestelijke achterstand, spastische paralyse, doofheid of epilepsie optreden. Een Hib-infectie kan ook een levensbedreigende ontsteking van de keel met ernstige zwelling veroorzaken die kan leiden tot verstikking. Minder vaak kunnen de bacteriën andere delen van het lichaam infecteren, met name de longen (wat leidt tot longontsteking) en de botten en gewrichten.
- ***Neisseria meningitidis* groep C (MenC):** Net als Hib bacteriën, veroorzaken MenC bacteriën vooral meningitis. Ze kunnen ook ernstige bloedinfecties veroorzaken en zich verspreiden door het lichaam.

Vaccinatie is de beste manier om te beschermen tegen ziekten die veroorzaakt worden door deze bacteriën. Denk er echter aan dat geen enkel vaccin een volledige, levenslange bescherming kan bieden bij alle gevaccineerde mensen. Bovendien kan Menitorix alleen beschermen tegen meningitis en andere infecties die veroorzaakt worden door *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* groep C (MenC). Het kan niet beschermen tegen meningitis die veroorzaakt wordt door andere bacteriën of virussen, waaronder andere typen en groepen *Haemophilus* of *Neisseria* bacteriën.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT UW KIND MENITORIX KRIJGT

Menitorix dient niet te worden toegediend:

- Indien uw kind een eerdere allergische reactie had op Menitorix, op enige ander Hib of MenC vaccin, op tetanustoxoïd of op een ander bestanddeel dat aanwezig is in het vaccin (zie rubriek 6). Tekenen van

een allergische reactie kunnen jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van het gelaat en de tong omvatten.

- Indien uw kind een hoge temperatuur (38°C of hoger) heeft, of een ernstige infectie. Het is gebruikelijk te wachten totdat het kind beter is alvorens het vaccin toe te dienen. Een lichte infectie, zoals een verkoudheid, zou geen probleem mogen zijn, maar bespreek dit toch eerst met uw arts of verpleegkundige.

Onthoud dat de eerste dosis Menitorix niet mag worden toegediend voordat uw kind de leeftijd van 2 maanden heeft bereikt.

Wees extra voorzichtig met Menitorix:

- indien uw kind een bloedingsprobleem heeft of snel blauwe plekken krijgt.
- indien uw kind medicijnen inneemt of een behandeling ondergaat die het afweersysteem beïnvloedt. Ook indien uw kind een HIV-infectie heeft of een andere ziekte die zijn of haar afweer tegen infecties kan verminderen. Uw kind kan wel Menitorix toegediend krijgen indien uw arts of verpleegkundige dat adviseert, maar uw kind kan mogelijk niet zo'n goede bescherming tegen Hib en MenC infecties ontwikkelen als andere kinderen.
- indien uw kind vroegtijdig geboren is (eerder dan 37 weken). Menitorix kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 2 maanden na de geboorte maar het is niet bekend of de bescherming tegen Hib en MenC net zo goed zal zijn als die bij kinderen die op de geplande tijd geboren zijn.

In de eerste 1-2 weken na een dosis Menitorix is het mogelijk dat urinetesten om een Hib infectie aan te tonen een verkeerde (fout-positieve) uitslag geven.

Gebruik met andere geneesmiddelen of vaccins

Informeer uw arts als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of indien het onlangs nog een ander vaccin toegediend heeft gekregen.

Menitorix kan worden toegediend op dezelfde tijd als vaccins die bedoeld zijn om te beschermen tegen één of meer van de volgende: difterie, tetanus, kinkhoest, polio, hepatitis B, pneumokokken geconjugeerd vaccin en gecombineerde vaccins tegen bof, mazelen en rode hond (BMR). Elk ander vaccin dat gelijktijdig met Menitorix wordt toegediend zal apart worden geïnjecteerd in verschillende delen van het lichaam. Ofschoon Menitorix tetanustoxoïd bevat (geïnactiveerd bacterieel toxine), dat gebruikt wordt om mensen te immuniseren tegen tetanus (kaakklem), is het nog steeds noodzakelijk dat uw kind de aanbevolen vaccinaties op de kinderleeftijd tegen tetanus ontvangt.

3. HOE WORDT MENITORIX TOEGEDIEND

Elke dosis Menitorix is een eenvoudige injectie van een halve milliliter (0,5 ml). De verpleegkundige of arts zal Menitorix als een injectie in de spier toedienen (meestal in de dijspier, maar bij peuters kan de armspier worden gebruikt) en zich ervan verzekeren dat het vaccin niet wordt toegediend in een bloedvat of in de buitenste laag van de huid.

Indien Menitorix wordt gebruikt bij zuigelingen voor de eerste vaccinaties tegen Hib en MenC:

Uw kind zal drie doses Menitorix ontvangen. De eerste dosis mag niet worden gegeven vóór de leeftijd van 2 maanden en er dient een tijdsverschil te zijn van ten minste vier weken tussen de injecties.

Indien Menitorix wordt gebruikt om de bescherming tegen Hib en MenC te versterken (boost):

Nadat de eerste reeks vaccinaties tegen Hib en MenC is voltooid, dient een boosterdosering Hib en MenC te worden toegediend, meestal gegeven ergens in het tweede levensjaar.

Menitorix kan worden gebruikt om de bescherming bij kinderen die Menitorix eerder kregen te versterken of bij kinderen die eerder andere vaccins tegen deze aandoeningen kregen, (waaronder kinderen die twee doses van een MenC kregen vroeg in hun leven).

Indien uw kind meer Menitorix toegediend krijgt dan nodig is

Het is erg onwaarschijnlijk dat uw kind te veel of te weinig vaccin krijgt, omdat elke dosis in een afzonderlijk injectieflacon wordt geleverd en het vaccin wordt toegediend door een arts of verpleegkundige. Indien u bezorgd bent om de dosis of doses die zijn toegediend, overleg dan met uw arts of verpleegkundige.

Indien uw kind een afspraak mist voor vaccinatie met Menitorix

Uw arts of verpleegkundige zal een advies geven wanneer u langs moet komen voor deze injecties. Indien u een afspraak mist, is het van groot belang dat u contact opneemt met het bureau of de kliniek en een nieuwe afspraak voor uw kind maakt om de gemiste dosis of doses zo snel mogelijk te ontvangen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Menitorix bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Ernstige allergische reacties kunnen optreden bij elk vaccin maar deze zijn zeer zeldzaam en worden meestal gezien bij minder dan 1 op de 10.000 mensen die worden gevaccineerd. Het is mogelijk dat uw kind wordt gevraagd even te wachten in de kliniek of in de vaccinatiekamer om erop toe te zien dat hij of zij geen onmiddellijke allergische reactie krijgt. Informeer de arts of verpleegkundige direct indien uw kind uitslag ontwikkelt (die verheven of hobbelig kan zijn), een beklemd gevoel in de keel, zwelling van het gelaat of de hals, of kortademigheid. Andere mogelijke symptomen van een ernstige allergische reactie zijn daling van de bloeddruk en bewusteloosheid. Het is van groot belang dat kind directe medische zorg voor elke ernstige allergische reactie krijgt. Indien de symptomen beginnen nadat u de kliniek hebt verlaten, dient u zo snel mogelijk medische hulp te krijgen (ga bijvoorbeeld naar de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp).

In klinische onderzoeken met toediening van Menitorix voor de eerste vaccinaties tegen Hib en MenC, of om de bescherming tegen deze ziekten te versterken, waren de bijwerkingen die optraden na vaccinatie:

- ◆ **Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin)**
 - Pijn, roodheid of zwelling van de plaats van de injectie
 - Koorts (temperatuur van 38°C of meer)
 - Prikkelbaarheid
 - Verminderde eetlust
 - Slaperigheid
- ◆ **Zelden (bij minder dan 1 op de 100 maar meer dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin)**
 - Huilen
 - Diarree
 - Misselijkheid
 - Algemeen onwelbevinden
 - Koorts van 39,5°C of hoger
- ◆ **Zelden (bij minder dan 1 op de 1.000 maar meer dan 1 op de 10.000 doses van het vaccin)**
 - Uitslag

Andere bijwerkingen, die zeer zelden zijn opgetreden (in minder dan 1 per 10.000 doses van het vaccin) in de dagen of weken na vaccinatie met Menitorix omvatten:

Allergische reacties (deze kunnen worden herkend aan een jeukende rash van de handen en voeten, zwelling van de ogen en het gezicht, problemen met ademen of slikken), zwelling van de klieren, duizeligheid, convulsies (stuipen) met hoge temperatuur, ongebruikelijke verslapping van de spieren, hoofdpijn.

Enkele andere bijwerkingen zijn zeer zelden gemeld (in minder dan 1 per 10.000 doses van het vaccin) bij kinderen die andere MenC bevattende vaccins hebben ontvangen. Deze omvatten: collaps of shock, niet reageren van het kind op zijn of haar ouders gedurende enig tijd na de vaccinatie, flauwvallen, convulsies bij kinderen die deze eerder hebben gehad, verminderd gevoel of toegenomen gevoel (bijvoorbeeld pijn, speldenprikken of jeuk bij de plaats van de injectie), gewrichtspijn, of paarse puntjes of vlekjes onder de huid.

Dit vaccin kan geen MenC of Hib infecties veroorzaken. Indien uw kind nekpijn krijgt, nekstijfheid of een afkeer van licht (fotofobie), slaperigheid of verwardheid, of rode of paarse blauwe-plekachtige vlekken die niet vervagen bij erop drukken, dient u direct contact op te nemen met uw arts of plaatselijke afdeling spoedeisende hulp om andere oorzaken uit te sluiten.

Indien u eerder van uw arts te horen hebt gekregen dat uw kind lijdt aan nefrotisch syndroom (een nierziekte die kan leiden tot zwelling, met name rond het gelaat of de ogen, eiwit in de urine waardoor deze een schuimig aspect krijgt, en/of gewichtstoename) kan er sprake zijn van een verhoogde kans dat deze aandoening terugkeert binnen een aantal maanden na vaccinatie. U dient uw arts direct te informeren indien u vergelijkbare symptomen bij uw kind waarneemt na vaccinatie.

Indien één van de bijwerkingen ernstig wordt, of indien u enige andere bijwerking bemerkt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U MENITORIX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Menitorix niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Menitorix

- De werkzame bestanddelen zijn:
 - Haemophilus* type b polysaccharide (polyribosylribitolfosfaat) 5 microgram
 - geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit 12,5 microgram
 - Neisseria meningitidis* serogroep C (stam C11) polysaccharide 5 microgram
 - geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit 5 microgram

- De andere bestanddelen zijn:
Poeder: trometamol, sucrose
Oplosmiddel: natriumchloride, water voor injecties.

Hoe ziet Menitorix er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Menitorix wordt geleverd als een wit poeder van Hib-MenC vaccin in een glazen injectieflacon, samen met een halve milliliter (0,5 ml) heldere kleurloze natriumchloride oplosmiddel in een voorgevulde spuit voor een enkelvoudige dosis vaccin. Dit poeder wordt opgelost in het geleverde oplosmiddel, direct voorafgaand aan injectie.

Menitorix wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 10 met 2 afzonderlijke naalden of zonder naalden.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Annex I – per land in te vullen]

Fabrikant

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

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

Verenigd Koninkrijk

Menitorix

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[Per land in te vullen]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van:

[Per land in te vullen]

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het bereide vaccin dient visueel te worden geïnspecteerd op enig vreemde deeltjes of materialen en/of variatie van fysiek aspect voorafgaand aan toediening. Indien één van beide wordt waargenomen dient u het vaccin weg te gooien.

Het vaccin dient te worden bereid door de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met oplosmiddel aan de injectieflacon dat de poeder bevat toe te voegen. Na toevoeging van het oplosmiddel dient het mengsel goed te worden geschud totdat het poeder volledig is opgelost in het oplosmiddel.

Injecteer de volledige inhoud van de injectieflacon.

Na bereiding dient het vaccin direct te worden toegediend of te worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C). Indien het niet wordt gebruikt binnen 24 uur dient het te worden weggegooid.

Experimentele gegevens tonen aan dat het bereide vaccin ook tot 24 uur kan worden bewaard bij kamertemperatuur (25°C). Indien het niet wordt gebruikt binnen 24 uur dient het te worden weggegooid.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat de vergunninghouders voldoen aan de volgende voorwaarden:

De aanvrager/vergunninghouder wordt verzocht aan de betreffende nationale bevoegde instanties ter beoordeling de resultaten te overleggen van de gegevens over langdurige aanwezigheid van antilichamen afkomstig uit de lopende onderzoeken met *Menitorix*, d.w.z. van proefpersonen van de boosteronderzoeken 013 en 022 die als volgt worden gecontroleerd op blijvende aanwezigheid van antilichamen:

- gedurende 4 jaar follow-up van proefpersonen uit onderzoek 013 in de onderzoeken 027, 028 en 029.
- gedurende 5 jaar follow-up van 010/022 in de da