

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Predlagatelj	(Izmišljeno) Ime	Jakost*	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila	Vsebina (koncentracija)
Velika Britanija	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Velika Britanija		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml
Belgija	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B- 1330 Rixensart, Belgija		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml
Grčija		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grčija	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml
Irska		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irska	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml
Poljska		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Velika Britanija	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml
Španija		GlaxoSmithKline, S.ASevero Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Španija	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Intramuskularn o injiciranje	0,5 ml

* Hib PRP – *Haemophilus influenzae* tipa B poliribozilribitol fosfat
TT – tetanusni toksoid
MenC PSC – polisaharid *Neisseria meningitidis* serološke skupine C

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA MENITORIX

Zdravilo Menitorix je sušeno in zamrznjeno cepivo, ki vsebuje 5 µg prečiščenega polisaharida kapsule virusa *H. influenzae* tipa b, poliribozilribitol fosfata (PRP) in 5 µg polisaharida kapsule meningokoka iz skupine C (PSC), ki sta oba neposredno konjugirana s prenašalno beljakovino tetanusnega toksoida (TT). Zdravilo se uporablja za aktivno imunizacijo dojenčkov, starih 2 meseca ali več, in majhnih otrok, starih do dve leti, za preprečevanje invazivne bolezni, ki jo povzročata virus *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in bakterija *Neisseria meningitidis* iz skupine C (MenC), ter se daje z intramuskularno injekcijo.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil prošnjo zaodobritev dovoljenja za promet z zdravilom s postopkom medsebojnega priznavanja za zdravilo Menitorix na osnovi dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo izdano v Združenem kraljestvu. Posvetovalni postopek je bil sprožen z Združenim kraljestvom kot referenčno državo članico (RMS), zaradi zadržkov, ki so jih glede ključnih vprašanj varnosti in učinkovitosti ter imunološke zaščite korelatov izrazile države članice Grčija, Poljska in Španija, ki so menile, da je predložena klinična dokumentacija nezadostna za ugotavljanje klinične učinkovitosti in varnosti zdravila Menitorix ob upoštevanju, da je zdravilo povsem novo konjugirano dvovalentno cepivo. Ta vprašanja so 26. aprila 2007 posredovali CHMP med postopkom posvetovanja po 29. členu Direktive 2001/83/ES z vsemi spremembami.

Po začetnem vrednotenju je CHMP menil, da so bili glede na pogoje študije predloženi zadostni podatki o varnosti in imunogenosti za ocenjevanje razmerja med koristmi in tveganji uporabe zdravila *Menitorix* za osnovno in/ali poživitveno cepljenje in se lahko uporabijo za ovrednotenje zaščite, ki jo bo po vsej verjetnosti nudilo cepivo. Velikost varnostne baze podatkov, ki so jo dobili s kliničnimi študijami, in podobnost tega novega cepiva že obstoječim zdravilom z dovoljenji za promet sta bila razloga za sprejetje predložene baze podatkov, kar je podprto z dejstvom, da razpoložljivi podatki o varnosti ne kažejo kakršnih koli nenavadnih težav. Vendar pa je CHMP menil, da obstajajo zadržki glede prisotnosti protiteles na dolgi rok, primernosti varnostnih podatkov glede na smernice CHMP za klinično ocenjevanje novih cepiv in indikacije zdravila *Menitorix* tako za osnovne kot poživitvene odmerke. CHMP je sprejel seznam izrazitih zadržkov, ki jih mora predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom primerno rešiti, in zahteval od delovne skupine za cepivo (VWP), da omenjene izrazite zadržke upošteva. Skupina VWP je upoštevala nove predložene podatke skupaj z že predloženimi podatki in se strinjala, da so podatki o varnosti in imunogenosti primerni in zadovoljivi za podporo odobritve dovoljenja za promet z zdravilom *Menitorix*. Podatki podpirajo uporabo zdravila *Menitorix* za osnovno cepljenje pri dojenčkih in poživitveno cepljenje v drugem letu starosti ter za poživitveno cepljenje majhnih otrok, ki so prejeli osnovni odmerek zdravila *Menitorix* ali drugih konjugiranih cepiv proti Hib in MenC.

Za razpravo o posledicah podatkov, dobljenih 18 mesecev po poživitvenem cepljenju, v študiji 022 za dolgoročno zaščito proti virusu MenC, še posebej za tiste bolnike, ki so prejeli osnovno cepljenje z zdravilom *Menitorix*, je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pregledal razpoložljive podatke, ki se nanašajo na titre protiteles in učinkovitost cepiva po dajanju enega samega odmerka enokomponentnih cepiv v drugem letu starosti. Podatki iz povzetka glavnih značilnosti zdravila in literature ter podatki, do katerih so prišli med kliničnim razvojem v kombinaciji z zadnjimi podatki spremljanja iz Združenega kraljestva in Kanade, kažejo, da je učinkovitost cepiva ostala visoka pri osebah, ki niso prejele osnovnega cepljenja in ki so se cepile v drugem letu življenja z enim samim odmerkom. Na podlagi titrov SBA-MenC in ravni SBA GMT, ki so jih dobili v študijah, ter zaradi učinkovitosti enkratnega odmerka enokomponentnih konjugiranih cepiv proti virusu MenC pri majhnih otrocih, ki niso prejeli prvotnega odmerka, je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaključil, da bo dolgotrajna učinkovitost zdravila *Menitorix* vsaj tako dobra kot tista, ki so jo opazili v tej starostni skupini v Združenem kraljestvu in Kanadi. Trenutno potekajoča študija bo dala podatke o dolgotrajni vrednosti SBA, predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa se je zavezal tudi spremljati zadrževanje protiteles v času petih let z naknadnimi študijami 023, 024, 025

in 026 v skladu z „Navodili o kliničnih raziskavah zdravil v pediatrični populaciji“ (CPMP/ICH/2711/99).

CHMP je menil, da podatki kažejo, da verjetna dolgotrajna zaščita, ki jo nudi zdravilo *Menitorix*, ne bi smela biti razlog za skrb pri uporabi za osnovno in poživitveno cepljenje ali samo za poživitveno cepljenje pri otrocih, ki so prejeli osnovni odmerek drugega konjugiranega cepiva proti MenC. Poleg tega CHMP meni, da podatki o obstoju titrov SBA do pet let po osnovnem cepljenju z zdravilom *Menitorix* samim ne morejo napovedati zaščitnega učinka cepljenja na daljši rok, ki ga je mogoče oceniti le s podrobnim spremljanjem bolezni, in se zato strinja s predlaganim spremenjenim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki natančno in izčrpno odseva obsežen korpus podatkov, ki so jih do sedaj zbrali glede imunosti, ki jo sproži to cepivo.

Da bi še bolj upravičili primernost baze podatkov o varnosti pri otrocih, ki so prejeli osnovno cepljenje in/ali poživitveni odmerek cepiva *Menitorix*, je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel dodatne podatke o dveh nedavnih študijah, ki sta celotno bazo podatkov povečali za dodatnih 1.131 oseb, ki so prejele vsega skupaj 2.992 odmerkov zdravila *Menitorix*. Novi seštevki bolnikov so torej 3.293 dojenčkov, ki so jih cepili z zdravilom *Menitorix* v obliki osnovnega ali poživitvenega cepljenja, in 578 dojenčkov, ki so jih cepili s 1.713 odmerki zdravil z zelo podobnimi formulacijami Hib-MenC. Pojavnost 3. stopnje nenavedenih simptomov, za katere se meni, da so povezani s cepljenjem ali poživitvenim cepljenjem v prej podanih podatkih, je bila zelo nizka in *podobna med skupinami študije*. Dve novi študiji sta dali podobne rezultate. Zdravilo *Menitorix* je v uporabi v Združenem kraljestvu od septembra 2006, do današnjega dne pa so bila izdana tri šestmesečna poročila PSUR, ki potrjujejo nizko stopnjo poročanja in nobenih novih varnostnih zadržkov, zaradi česar predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko sklepa, da je varnostni profil primerno odražen v bistvenih informacijah o varnosti. Vendar pa je predlagatelj po nekaj poročilih o sumu na neželene reakcije posodobil poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravilo *Menitorix*. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da je velikost celotne baze podatkov o varnosti popolnoma skladna s priporočili odbora CHMP, opredeljenimi v *smernicah za klinično ocenjevanje novih cepiv* in da je baza dovolj velika za prepoznanje občasnih neželenih učinkov.

CHMP je menil, da predloženi podatki o varnosti kažejo, da so bili lokalni in sistemski neželeni učinki, ki so jih opazili med kliničnimi študijami, pričakovani glede na tipe in razmerja za cepivo konjugiranega polisaharida-proteina in da je cepivo pokazalo podobne sposobnosti sproženja imunske reakcije kot druga enokomponentna cepiva proti MenC in Hib v različnih kliničnih študijah. Podatki po trženju niso sprožili novih zadržkov, zadovoljiv varnostni profil cepiva pa so podprli tudi podatki o varnosti, o katerih so poročali v poročilu PSUR 3 in ki so izvirali iz uporabe zdravila *Menitorix* kot poživitvenega odmerka proti Hib in MenC pri približno 0,6 milijona majhnih otrok v Združenem kraljestvu. Zato je CHMP menil, da je bila velikost baze podatkov zadovoljiva že pred preskrbo dodatnih kliničnih študijskih podatkov in da so nove predložene informacije zagotovile, da je celotna količina podatkov znatno večja od tiste, predlagane v smernici odbora CHMP. V splošnem CHMP meni, da je baza podatkov o varnosti primerne velikosti in zadovoljiva po vsebini ter da podpira uporabo zdravila *Menitorix* za osnovno cepljenje dojenčkov in poživitveno cepljenje otrok v drugem letu starosti, ki so že prejeli osnovno cepljenje z zdravilom *Menitorix* ali drugimi konjugiranimi cepivi proti virusu Hib in MenC.

Zaključki o učinkovitosti in varnosti

Podatki o imunogenosti kažejo, da bo zdravilo *Menitorix* vsaj tako učinkovito kot odobrena konjugirana cepiva proti PRP-T in MenC, če se uporablja za osnovno cepljenje in/ali poživitveno cepljenje v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Zdravilo *Menitorix* se lahko uporablja kot poživitveno cepivo pri majhnih otrocih, ki so bili deležni osnovnega cepljenja s tem zdravilom ali z drugimi konjugiranimi cepivi proti Hib in MenC. CHMP meni, da je pod študijskimi pogoji zdravilo *Menitorix* sprožilo zadostne imunske odzive na oba sestavna dela konjugata in tako nudi zadostno zaščito, za katero se pričakuje, da bo vsaj tako dobra kot pri primerjalnih zdravilih z dovoljenjem za promet. Podjetje je že načrtovalo ocenjevanje dolgotrajne prisotnosti protiteles in se mora za končanje tega postopka formalno posvetiti zagotavljanju podatkov iz spremljanja na dolgi rok za študiji 010/022 in 013 v pričakovanih rokih primernim nacionalnim pristojnim organom.

Celotna baza podatkov o varnosti, ki je bila dobljena iz kliničnih študij, trenutno vključuje 3.293 dojenčkov, ki so jih cepili z zdravilom *Menitorix* bodisi kot osnovno cepivo ali kot poživitevno cepivo, in 578 dojenčkov, ki so jih cepili s 1.713 odmerki sorodnih formulacij Hib-MenC, in zato presega količino, ki jo predlaga smernica odbora CHMP za povsem nova cepiva. Podobnost zdravila *Menitorix* z že obstoječimi zdravili z dovoljenjem za promet in dejstvo, da razpoložljivi varnostni podatki ne nakazujejo nenavadnih težav sta razloga za sprejem te nove predstavljene baze podatkov. Načini zdravljenja, ki vključujejo zdravilo *Menitorix*, niso povzročali večje reaktivnosti kot primerljivi načini zdravljenja, pri katerih je bila tudi dana celotna paleta antigenov. Nenazadnje pa kot zagotovilo služijo tudi podatki spremljanja po trženju iz Združenega kraljestva. Predloženi podatki o varnosti in imunogenosti zadostujejo za ugotovitev, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo *Menitorix* pri osnovnem cepljenju dojenčkov in/ali poživitvenem cepljenju v drugem letu življenja ugodno. Najnovejše posodobitve Povzetka glavnih značilnosti zdravila so odsev vseh doslej razpoložljivih podatkov.

Skladno s temi zaključki je odbor CHMP menil, da je zdravilo *Menitorix* (GSK Bio) sprejemljivo za registracijo.

Na osnovi

- ocenjevalnih poročil poročevalca in sopročevalca,
- odziva predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet z zdravilom na vprašanja odbora CHMP,
- znanstvene razprave v Odboru

je CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom *Menitorix*, s popravki v ustreznih delih informacij o zdravilu in z obvezami, ki jih je treba izpolniti. Spremenjene informacije o zdravilu (Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo) so navedene v Dodatku II Mnenja. Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom so navedeni v Dodatku IV.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Menitorix in povezana imena (glejte Dodatek I) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje cepivo proti hemofilusu influence tipa b in proti meningokokom vrste C, konjugirano [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji en 0,5 ml odmerok cepiva vsebuje:

Polisaharid hemofilusa influence tipa b (poliribozilribitol fosfat)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	12,5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serološke skupine C (sev C11)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	5 mikrogramov

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Bel prašek in bister ter brezbarven vehikel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija otrok, starih od 2 mesecev do 2 let, za preprečevanje invazivnih bolezni, ki jih povzročata *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in *Neisseria meningitidis* skupine C (MenC).

Glejte tudi poglavje 4.4.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Osnovno cepljenje otrok, starih od 2 do 12 mesecev:

Otrok mora prejeti tri odmerke cepiva po 0,5 ml. Med posameznim odmerkom mora miniti najmanj 1 mesec.

Podatki o osnovnem cepljenju z enim ali dvema odmerkoma cepiva Menitorix in odmerkom (odmerki) drugega konjugiranega cepiva proti Hib in/ali MenC niso na voljo. Priporočljivo je, da otrok, ki je bil osnovno cepljen s prvim odmerkom cepiva Menitorix, med osnovnim cepljenjem prejme tudi drugi in tretji odmerok istega cepiva.

Obnovitveno cepljenje:

Po osnovnem cepljenju mora otrok prejeti obnovitveni odmerok cepiva proti Hib in MenC. Otrok, ki je med osnovnim cepljenjem prejel kombinirano cepivo z acelularno komponento proti oslovskemu kašlju in komponento proti Hib, mora obnovitveni odmerok cepiva proti Hib prejeti pred dopolnjenim drugim letom starosti.

Otrok, ki je bil osnovno popolno cepljen s cepivom Menitorix ali z drugim konjugiranim cepivom proti Hib ali MenC, lahko za obnovev imunosti proti Hib in MenC prejme enkratni (0,5 ml) odmerok

cepiva Menitorix. Čas cepljenja z obnovitvenim odmerkom mora temeljiti na uradnih priporočilih in ga je običajno treba opraviti od starosti 12 mesecev dalje ter pred dopolnjenim drugim letom starosti. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti cepljenje s cepivom Menitorix pri otrocih, starejših od 2 let, ni priporočljivo.

Podatki o dolgoročni imunogenosti po osnovnem ali obnovitvenem cepljenju s cepivom Menitorix še niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

Cepivo Menitorix je treba injicirati intramuskularno, po možnosti v anterolateralni predel stegna. Pri otrocih, starih od 12 do 24 mesecev, se lahko cepivo injicira v predel deltoidne mišice (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Cepiva Menitorix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo, v kožo ali pod kožo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, vključno s tetanusnim toksoidom, ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavji 2 in 6.1).

Preobčutljivostna reakcija po predhodnem cepljenju s cepivom Menitorix.

Hujše akutno obolenje z zvišano telesno temperaturo. Blažja okužba ni kontraindikacija za cepljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dajanju cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in nadzora, ki morata biti v takšnem primeru nemudoma na voljo.

Pred cepljenjem je treba preučiti anamnezo otroka (s poudarkom na predhodnih cepljenjih in morebitnih neželenih učinkih) in opraviti klinični pregled.

Otroke s trombocitopenijo ali z motnjami strjevanja krvi je treba cepiti previdno. Podatki o subkutanem dajanju cepiva Menitorix niso na voljo, zato možnost pojava toksičnih učinkov ali manjše učinkovitosti cepiva po subkutanem dajanju ni znana.

Cepivo Menitorix lahko ščiti le pred boleznimi, ki jih povzročata *Haemophilus influenzae* tipa b in *Neisseria meningitidis* skupine C. Kot druga cepiva tudi cepivo Menitorix morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Podatki o uporabi cepiva Menitorix pri otrocih, ki osnovno niso bili cepljeni s konjugiranimi cepivi proti Hib in MenC, niso na voljo.

Podatki o uporabi cepiva Menitorix pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo niso na voljo. Pri osebah z okvarjenim imunskim odzivom (zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili, genetske okvare, okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali drugih vzrokov) zaščitni imunski odziv na konjugirana cepiva proti Hib in MenC morda ne bo dosežen. Osebe s pomanjkanjem komplementa in osebe s funkcionalno ali anatomsko asplenijo lahko dosežejo imunski odziv na konjugirana cepiva proti Hib in MenC, vendar pa stopnja dosežene zaščite ni znana.

Podatki o uporabi cepiva Menitorix pri nedonošenčkih niso na voljo. Stopnja dosežene zaščite torej ni znana.

Po dajanju drugih konjugiranih cepiv proti MenC so poročali simptomih meningizma, kot so bolečina v vratu/otrdelost vratu ali fotofobija, vendar pa ni dokazov, da bi konjugirana cepiva proti MenC povzročila meningitis. Upoštevati je treba možnost sočasnega pojava meningitisa.

Cepljenje s tem cepivom ni nadomestilo za rutinsko cepljenje proti tetanusu.

Ker se kapsularni polisaharidni antigen Hib izloča z urinom je možno, da so 1-2 tedna po cepljenju urinski testi za dokazovanje antigena lažno pozitivni. V tem času je treba za potrditev bolezni, povzročene s Hib, uporabiti druge diagnostične teste, ki ne temeljijo na dokazu kapsularnega antigena v urinu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepiva Menitorix se ne sme mešati z drugimi cepivi v isti in brizgi.

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

V različnih študijah so bili pri cepljenju z uradno potrjenimi monovalentnimi konjugiranimi cepivi proti meningokokom skupine C v kombinaciji s cepivi proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno) (z inaktiviranimi poliovirusi, površinskim antigenom virusa hepatitisa B ali Hib konjugatom ali brez [npr. DTPa-HBV-IPV-Hib*]) geometrijski srednji titri (GMT; "*geometric mean titres*") baktericidnih protiteles v serumu nižji kot pri ločenem ali sočasnem cepljenju s cepivi proti oslovskemu kašlju s celotno celico, delež oseb s titri SBA vsaj 1:8 pa ni bil manjši. Možen vpliv teh ugotovitev na trajanje zaščite trenutno ni znan.

V kliničnih preskušanjih osnovnega cepljenja so osebe cepivo Menitorix prejele sočasno (v drugo stegno) s cepivom DTPa-HBV-IPV. Odzivi na vse sočasno aplicirane antigene so bili zadovoljivi in podobni odzivom v kontrolni skupini. V kontrolni skupini so osebe prejele cepivo DTPa-HBV-IPV-Hib* skupaj s konjugiranim cepivom proti MenC (MenCC) ali cepivo DTPa-HBV-IPV* skupaj s konjugiranim cepivom proti Hib, brez MenCC. Imunski odziv na komponenti proti Hib in MenC cepiva Menitorix je bil ovrednoten le v kliničnih študijah osnovnega cepljenja, v katerih so osebe sočasno prejele tudi cepivo DTPa-IPV* ali DTPa-HBV-IPV*.

V preskušanju osnovnega cepljenja je bil pri sočasnem cepljenju s preiskovanim cepivom, ki je vsebovalo enako količino konjugiranih Hib in MenC saharidov, kot cepivo Menitorix, in cepivom DTPa-HBV-IPV* ter uradno potrjenim cepivom s konjugiranim pnevmokoknim saharidom (tri injekcije na anatomsko različna mesta) imunski odziv na sedem serotipov pnevmokokov enak kot v skupini, ki je prejela cepivo DTPa-HBV-IPV* skupaj s cepivom proti Hib (konjugirano na tetanusni toksoid) in uradno potrjeno konjugirano cepivo s pnevmokoknim saharidom.

O sočasni uporabi cepiva Menitorix in cepiva proti oslovskemu kašlju s celotno celico ter peroralnega cepiva proti otroški ohromelosti ni podatkov, vendar pa medsebojnega delovanja ne pričakujemo.

V preskušanju obnovitvenega cepljenja proti Hib in MenC, so osebe cepivo Menitorix prejele sočasno (v drugo stegno) s prvim odmerkom kombiniranega cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR). V primerjavi z dvema kontrolnima skupinama, v katerih so osebe prejele cepivo Menitorix ali cepivo proti MMR samo, sočasno cepljenje ni vplivalo na imunski odziv na antigene v obeh cepivih. Glejte poglavji 4.8 in 5.1.

*Kombinirano cepivo podjetja GlaxoSmithKline

4.6 Nosečnost in dojenje

Cepivo Menitorix ni namenjeno za uporabo pri odraslih. Podatki o varnosti cepiva med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

- Klinična preskušanja

V kliničnih preskušanjih so osebe cepivo Menitorix prejele med osnovnim cepljenjem s tremi odmerki (N = 1.171) ali kot obnovitveni odmerek (N = 991). Med osnovnim cepljenjem s 3 odmerki cepiva so osebe sočasno prejele cepivo DTPa-HBV-IPV* (N = 796) ali cepivo DTPa-IPV* (N = 375).

V teh študijah so o pojavu neželenih učinkov večinoma poročali v 48 urah po cepljenju.

V dveh kliničnih preskušanjih so osebe (N = 578) cepivo Menitorix prejele skupaj s cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR). V enem od teh preskušanj je bila pojavnost neželenih učinkov pri osebah, ki so cepivo Menitorix prejele skupaj s cepivom proti MMR* (N = 102), podobna kot pri osebah, ki so prejele samo cepivo proti MMR (N = 91) ali samo cepivo Menitorix (N = 104). (Glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Neželeni učinki, ki bi vsaj lahko bili povezani s cepivom, so v nadaljevanju navedeni po pogostnosti. Pogostnost je navedena kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
zelo redki ($< 1/10.000$),
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Psihiatrične motnje:

Zelo pogosti: razdražljivost

Občasni: jok

Bolezni živčevja:

Zelo pogosti: zaspanost

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti: izguba apetita

Občasni: driska, bruhanje

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: atopični dermatitis

Redki: izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura (rektalna $\geq 38\text{ °C}$), oteklina, bolečina, rdečina

Pogosti: reakcija na mestu injiciranja

Občasni: zvišana telesna temperatura (rektalna $> 39,5\text{ °C}$), splošno slabo počutje

- Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Po cepljenju s cepivom Menitorix so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Alergijske reakcije (vključno z urtikarijo in anafilaktoidnimi reakcijami), limfadenopatija, omotica, vročinski krči, hipotonija in glavobol.

- Drugi možni neželeni učinki:

O naslednjih neželenih učinkih niso poročali v povezavi z uporabo cepiva Menitorix, vendar pa so o njih zelo redko poročali pri rutinski uporabi uradno potrjenih konjugiranih cepiv proti meningokokom skupine C:

Hude kožne reakcije, kolaps ali šoku podobno stanje (hipotonična-hiporesponzivna epizoda), omedlevica, epileptični napadi, pri bolnikih z epilepsijo, hipestezija, parestezija, ponovitev nefrotskega sindroma, artralgijska, petehije in/ali purpura.

*Kombinirano cepivo podjetja GlaxoSmithKline

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Bakterijska cepiva, oznaka ATC: J07AG53

Osnovno cepljenje

V kliničnih preskušanjih so protitelesni odziv en mesec po prejemu dveh odmerkov cepiva in po dokončanju osnovnega cepljenja s tremi odmerki cepiva Menitorix (sočasno cepljenje s cepivom DTPa-HBV-IPV ali DTPa-IPV) približno v 2., 3., 4. mesecu ali 2., 4., 6 mesecu ovrednotili pri 814 otrocih.

Odstotek oseb s titri protiteles, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa en mesec po osnovnem cepljenju s cepivom Menitorix sočasno s cepivom DTPa-IPV* ali cepivom DTPa-HBV-IPV* je naslednji:

Protitelo		Shema 2-3-4 mesec	
		Po dveh odmerkih N = 93	Po treh odmerkih N = 330†
Anti-PRP	≥ 0,15 mikrogramov/ml	96,8 %	100,0 %
	≥ 1 mikrogram/ml	76,3 %	97,3 %
	GMC (mikrogrami/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 = število oseb z razpoložljivimi rezultati

%= odstotek oseb s titri, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa

PRP= poliribozilribitol fosfat

rSBA-MenC= serumska baktericidna protitelesa proti meningokoknemu polisaharidu C pri uporabi kunčjega komplementa

GMC ali GMT= geometrijska srednja koncentracija protiteles ali geometrijski srednji titer

† = osebe, ki so bile ob prejemu tretjega odmerka cepiva Menitorix stare ≤ 18 tednov

Protitelo		Shema 2-4-6 mesec	
		Po dveh odmerkih N = 111	Po treh odmerkih N = 111
Anti-PRP	≥ 0,15 mikrogramov/ml	96,4 %	100,0 %
	≥ 1 mikrogram/ml	74,8 %	97,3 %
	GMC (mikrogrami/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	2.467,1

N = število oseb z razpoložljivimi rezultati

%= odstotek oseb s titri, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa

PRP= poliribozilribitol fosfat

rSBA-MenC= serumska baktericidna protitelesa proti meningokoknemu polisaharidu C pri uporabi kunčjega komplementa

GMC ali GMT= geometrijska srednja koncentracija protiteles ali geometrijski srednji titer

Persistenca protiteles proti Hib je bila dokazana v treh kliničnih preskušanjih (N=217). V starosti od 11 do 18 mesecev, to je od 7 do 14 mesecev po dokončanem osnovnem cepljenju s tremi odmerki cepiva Menitorix, je 98,2 % oseb imelo koncentracije anti-PRP ≥ 0,15 mikrogramov/ml.

V treh kliničnih preskušanjih (N = 209) je v starosti od 11 do 18 mesecev, to je od 7 do 14 mesecev po dokončanem osnovnem cepljenju s tremi odmerki cepiva Menitorix, 92,3 % oseb imelo titre SBA-MenC ≥ 1/8. Vse osebe so se imunološko odzvale na cepljenje z 10 µg nekonjugiranega polisaharida meningokokov skupine C s 33-kratnim povečanjem titrov SBA, kar kaže na prisotnost imunskega spomina po osnovnem cepljenju.

Obnovitveno cepljenje

Odstotek oseb s titri protiteles, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa en mesec po obnovitvenem cepljenju s cepivom Menitorix, samim ali v kombinaciji s cepivom DTPa-HBV-IPV*, je naslednji:

	Osnovno cepljenje		
	Osebe, ki so bile osnovno cepljenje s 3 odmerki cepiva Menitorix* N = 123	Osebe, ki so bile osnovno cepljene z dvema odmerkoma cepiva NeisVac-C** N = 167	Osebe, ki so bile osnovno cepljene s 3 odmerki cepiva Meningitec** ali Menjugate** N = 96
Anti-PRP protitelesa			
≥ 0,15 mikrogramov/ml	100,0 %	100,0 %	100,0 %
≥ 1 mikrogram/ml	100,0 %	98,8 %	99,0 %
GMC (mikrogrami/ml)	56,72	77,15	30,27
rSBA-MenC			
≥ 1:8	100,0 %	99,4 %	98,9 %
≥ 1:32	100,0 %	99,4 %	97,9 %
≥ 1:128	99,2 %	99,4 %	92,6 %
GMT	4.172,5	11.710,5	685,0

N = število oseb z razpoložljivimi rezultati

PRP= poliribozilribitol fosfat

rSBA-MenC= serumska baktericidna protitelesa proti meningokoknemu polisaharidu C pri uporabi kunčjega komplementa

GMC ali GMT= geometrijska srednja koncentracija protiteles ali geometrijski srednji titer

% = odstotek oseb s titri protiteles, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa

*= sočasno cepljenje s cepivom DTPa-HBV-IPV

**= sočasno cepljenje s cepivi s komponentami DTPa-Hib-TT

Odstotek oseb s titri protiteles, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa en mesec po obnovitvenem cepljenju s cepivom Menitorix v kombinaciji s cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR)*, je naslednji:

	Osnovno cepljenje		
	Osebe, ki so bile osnovno cepljenje s 3 odmerki cepiva Menitorix* N = 349	Osebe, ki so bile osnovno cepljene s 3 odmerki cepiva Meningitec + Pediacel N = 115	Osebe, ki so bile osnovno cepljene s 3 odmerki uradno potrjenega cepiva Meningitec** ali cepiva Menjugate** N = 96
Anti-PRP protitelesa			
≥ 0,15 mikrogramov/ml	100 %	100 %	100 %
≥ 1 mikrogram/ml	100 %	100 %	97,9 %
GMC (mikrogrami/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	2.193,7	477,9	670,2

N = število oseb z razpoložljivimi rezultati

PRP= poliribozilribitol fosfat

rSBA-MenC= serumska baktericidna protitelesa proti meningokoknemu polisaharidu C pri uporabi kunčjega komplementa

GMC ali GMT= geometrijska srednja koncentracija protiteles ali geometrijski srednji titer

% = odstotek oseb s titri protiteles, enakimi ali večjimi od mejne vrednosti testa

*= sočasno cepljenje s cepivom DTPa-HBV-IPV

**= sočasno cepljenje s cepivi s komponentami DTPa-Hib-TT

Koncentracija protiteles je bila določena 18 mesecev po cepljenju z obnovitvenim odmerkom cepiva Menitorix pri starosti 14 mesecev pri osebah, ki so bile osnovno cepljene v otroštvu bodisi s cepivom Menitorix v starosti 2, 4 in 6 mesecev ali cepivom NeisVac-C v starosti 2, 4 mesece (in cepivom DTPa/Hib pri starosti 2, 4, 6 mesece). Rezultati SBA-MenC so na voljo za 177 oseb, rezultati anti-PRP pa za 178 oseb. V celoti je titre SBA-MenC vsaj 1:8 imelo 92,7 % od 177 oseb, koncentracijo protiteles anti-PRP vsaj 0,15 µg/ml pa 99,4 % od 178 oseb. V skupini, ki je prejela osnovne in obnovitveni odmerki cepiva Menitorix, je titre SBA-MenC vsaj 1:8 imelo 49/56 (87,5 %) oseb, koncentracijo protiteles anti-PRP vsaj 0,15 µg/ml pa 56/56 (100%). V skupini, ki je bila osnovno cepljena s cepivom NeisVac-C je titre SBA-MenC vsaj 1:8 imelo 115/121 (95 %) oseb, koncentracijo protiteles anti-PRP vsaj 0,15 µg/ml pa 121/122 (99,2 %). Med obema skupinama ni bilo pomembne razlike v deležih oseb s titri SBA-MenC vsaj 1:8 ali koncentracijo protiteles anti-PRP vsaj 0,15 µg/ml.

Ocene učinkovitosti cepiva iz programa rutinskega cepljenja v Veliki Britaniji (z uporabo različne količine treh konjugiranih cepiv proti meningokokom skupine C, ki pokrivajo obdobje od uvedbe konec leta 1999 do meseca marca 2004 kažejo na potrebnost obnovitvenega odmerka po dokončanju osnovnega cepljenja (cepljenje s tremi odmerki v starosti 2, 3 in 4 mesece). V enem letu po dokončanju osnovnega cepljenja, je bila učinkovitost cepiva v kohorti dojenčkov ocenjena na 93 % (95 % interval zaupanja; 67 – 99 %). Vendar pa so več kot eno leto po dokončanem osnovnem cepljenju opazili pojava pojemanja zaščite. Ocene učinkovitosti, ki danes temeljijo še na majhnem številu primerov kažejo, da lahko zaščita pojema tudi pri otrocih, ki so med osnovnim cepljenjem prejeli en sam odmerek. Učinkovitost pri osebah v vseh ostalih starostnih skupinah (do 18 leta starosti), ki so

prejele enkratni odmerek, trenutno ostaja približno 90-odstotna ali večja v času enega leta po cepljenju ali kasneje.

*Kombinirano cepivo podjetja GlaxoSmithKline

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni zahtevano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri enkratnem odmerku ter ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

trometamol
saharoza

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Cepivo morate aplicirati takoj po rekonstituciji ali pa ga shraniti v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če cepiva ne aplicirate v 24 urah, ga morate zavreči.

Eksperimentalni podatki kažejo, da se lahko rekonstituirano cepivo shranjuje do 24 ur tudi pri sobni temperaturi (25 °C). Če cepiva ne aplicirate v 24 urah, ga morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma).

0,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (butilna guma) in s priloženimi injekcijskimi iglami ali brez v naslednjih velikostih pakiranja:

- 1 viala s praškom in 1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom, skupaj z 2 priloženima injekcijskima iglama ali brez.
- 10 vial s praškom in 10 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom, skupaj z 2 priloženima injekcijskima iglama ali brez.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred cepljenjem morate rekonstituirano cepivo vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti kakršnihkoli tujih delcev in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od tega, cepivo zavrzite.

Cepivo rekonstituirajte tako, da celotno količino vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi dodate viali s praškom. Po dodatku vehikla morate mešanico dobro pretresti, dokler se prašek v vehiklu popolnoma ne raztopi.

Rekonstituirano cepivo je bistra in brezbarvna raztopina. Injicirajte celotno vsebino viala.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

1. IME ZDRAVILA

Menitorix in povezana imena (glejte Dodatek I) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje cepivo proti hemofilusu influence tipa b in proti meningokokom vrste C, konjugirano [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Po rekonstituciji en odmerek (0,5 ml) cepiva vsebuje:

Polisaharid hemofilusa influence tipa b (poliribozilribitol fosfat)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	12,5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serološke skupine C (sev C11)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	5 mikrogramov

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek:

trometamol
saharoza

Vehikel:

natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala: prašek

1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel

1 odmerek (0,5 ml)

1 viala: prašek

1 napolnjena injekcijska brizga: vehikel

2 injekcijski igli

1 odmerek (0,5 ml)

10 vial: prašek

10 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel

10 x 1 odmerek (0,5 ml)

10 vial: prašek

10 napolnjenih injekcijskih brizg: vehikel

20 injekcijskih igel

10 x 1 odmerek (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Cepivo ne smete injicirati v žilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Menitorix in povezana imena (glejte Dodatek I) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH VIALA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

Menitorix in povezana imena (glejte Dodatek I) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje cepivo proti hemofilusu influence tipa b in proti meningokokom vrste C, konjugirano [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica] i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO: INFORMACIJE ZA UPORABNIKA

Menitorix in povezana imena (glejte Dodatek I) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje [Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

cepivo proti hemofilusu influence tipa b in proti meningokokom vrste C, konjugirano

Pred začetkom cepljenja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je cepivo Menitorix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo otrok cepljen s cepivom Menitorix
3. Kako se cepivo Menitorix uporablja
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Menitorix
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE CEPIVO MENITORIX IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Cepivo Menitorix uporabljamo pri otrocih, starih od 2 mesecev do 2 let, za preprečevanje nalezljivih bolezni, ki jih povzročata bakteriji *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in *Neisseria meningitidis* skupine C (MenC). Cepivo v telesu spodbudi lastno zaščito (tvorbo protiteles) proti tem bakterijam. Cepivo ne more povzročiti okužbe s Hib ali MenC.

- ***Haemophilus influenzae* tipa b (Hib):** Hib je bakterija, ki najpogosteje povzroči meningitis (vnetje možganskih ovojnic in ovojnic hrbtne možga), ki je kljub ozdravitvi lahko povezan z zapleti, kot so duševna zaostalost, spastična paraliza, gluhost ali epilepsija. Posledica okužbe z bakterijo Hib je lahko tudi življenjsko nevarno vnetje žrela s hudo oteklino, ki lahko povzroči zadušitev. Bakterija lahko redkeje prizadene druge dele telesa, predvsem pljuča (povzroči pljučnico) in kosti ter sklepe.
- ***Neisseria meningitidis* skupine C (MenC):** Podobno kot bakterija Hib tudi bakterija MenC najpogosteje povzroči meningitis. Povzroči lahko tudi hudo okužbo krvi in se razširi po celem telesu.

Cepljenje je najboljši način zaščite pred boleznimi, ki jih povzročajo te bakterije. Zavedati pa se morate, da nobeno cepivo ne more zagotoviti popolne in doživetjske zaščite pri vseh cepljenih osebah. Cepivo Menitorix lahko štiti le pred meningitisom in drugimi boleznimi, ki jih povzročata *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in *Neisseria meningitidis* skupine C (MenC). Cepivo ne more ščititi pred meningitisom, ki ga povzročijo druge bakterije ali virusi, vključno z drugimi tipi bakterije *Haemophilus influenzae* in skupinami bakterij *Neisseria meningitidis*.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BO OTROK CEPLJEN S CEPIVOM MENITORIX

Otrok cepiva Menitorix ne sme prejeti:

- če se je po predhodnem cepljenju s cepivom Menitorix, katerikoli drugim cepivom proti Hib ali proti MenC ali tetanusnim toksoidom pri otroku pojavila alergijska reakcija ali če je otrok

preobčutljiv za katerokoli sestavino cepiva (glejte poglavje 6). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo srbeč kožni izpuščaj, težko dihanje in otekanje obraza ali jezika.

- če ima zvišano telesno temperaturo (38 °C ali višjo) ali hudo okužbo. Cepljenje je običajno treba odložiti, dokler otrok ne ozdravi. Blaga okužba, kot je prehlad, običajno ni težava, vendar se pred cepljenjem vseeno najprej posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Otrok prvega odmerka cepiva Menitorix ne sme prejeti, dokler ne dopolni dveh mesecev starosti.

Bodite posebno pozorni pri uporabi cepiva Menitorix:

- če ima otrok težave s krvavitvami ali hitrim pojavom modric.
- če se otrok zdravi ali se je zdravil s katerimkoli zdravilom, ki lahko vpliva na delovanje imunskega sistema, ali ima okužbo z virusom HIV ali katero drugo bolezen, ki lahko zmanjša njegovo odpornost proti okužbam. Če otrokov zdravnik ali medicinska sestra cepljenje svetuje, lahko otrok cepivo Menitorix kljub temu prejme, vendar pa je zaščita proti Hib in MenC lahko slabša kot pri drugih otrocih.
- če je bil otrok rojen prezgodaj (pred 37 tednom nosečnosti). Otroku lahko cepivo Menitorix prejme v starosti od 2 mesecev po rojstvu, vendar pa ni znano, če je zaščita proti Hib in MenC enako dobra kot pri otrocih, ki so rojeni ob normalnem času.

V enem do dveh tednih po cepljenju z odmerkom cepiva Menitorix so rezultati urinskih testov za odkrivanje okužbe s Hib lahko napačni (lažno pozitivni).

Uporaba drugih zdravil in cepiv

Obvestite svojega zdravnika, če otrok jemlje ali je pred kratkim jemal katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.. Zdravnika obvestite tudi, če je bil otrok pred kratkim cepljen s katerimkoli cepivom.

Cepivo Menitorix se lahko uporablja sočasno z enim ali več konjugiranimi cepivi proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški ohromelosti, hepatitisu B ali pneumokokom in kombiniranimi cepivi proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR). Pri sočasnem cepljenju je treba vsa sočasno uporabljena cepiva injicirati na različna mesta.

Cepivo Menitorix vsebuje tetanusni toksoid (inaktivirani bakterijski toksin), ki ga uporabljamo za cepljenje ljudi proti tetanusu (mrtvičnemu krču), vendar pa mora otrok kljub temu biti v otroštvu cepljen tudi s priporočenim cepivom proti tetanusu.

3. KAKO SE CEPIVO MENITORIX UPORABLJA

En odmerek cepiva Menitorix je enkratna injekcija pol mililitra (0,5 ml) cepiva. Medicinska sestra ali zdravnik bo cepivo vbrizgal v mišico (običajno v mišico stegna, pri starejših otrocih pa lahko tudi v mišico nadlahti). Oseba, ki bo otroka cepila, bo poskrbela, da cepiva ne bo vbrizgala v žilo ali v zgornjo plast kože.

Osnovno cepljenje proti Hib in MenC s cepivom Menitorix:

Otrok bo prejel tri odmerke cepiva Menitorix. Otroku prvega odmerka cepiva ne sme prejeti, dokler ne dopolni dveh mesecev starosti. Med cepljenjem z vsakim odmerkom cepiva morajo miniti najmanj štiri tedni.

Obnovitveno cepljenje proti Hib in MenC s cepivom Menitorix:

Po dokončanem osnovnem cepljenju proti Hib in MenC mora otrok prejeti obnovitveni odmerek cepiva proti Hib in MenC, običajno sočasno v drugem letu življenja.

Cepivo Menitorix se lahko uporabi za obnovitev odziva pri otrocih, ki so bili osnovno cepljeni s cepivom Menitorix, in otrocih, ki so bili osnovno cepljeni z drugim cepivom proti tem boleznim (vključno z otroci, ki so prejeli dva odmerka cepiva proti MenC v zgodnjem otroštvu).

Če je otrok prejel večji odmerek cepiva Menitorix, kot bi smel

Možnost, da bi otrok prejel prevelik ali premajhen odmerek cepiva je majhna, saj je vsak odmerek na voljo v posebni viali, cepivo pa bo otroku vedno dal zdravnik ali medicinska sestra. Če ste glede odmerka ali odmerkov cepiva, ki jih je otrok prejel zaskrbljeni, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Če ste pozabili na otrokovo cepljenje s cepivom Menitorix

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta obvestila kdaj mora biti otrok cepljen. Če ste na dogovorjeni termin pozabili je zelo pomembno, da se čimprej dogovorite za naslednji termin, da bo otrok čimprej prejel preostale odmerke cepiva.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Menitorix neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Po cepljenju s katerikoli cepivom se lahko pojavijo hude alergijske reakcije, ki pa so običajno zelo redke in se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 cepljenih oseb. Zaradi možnega pojava takojšnje alergijske reakcije boste morda morali z otrokom ostati v ambulantni pod nadzorom še krajši čas po cepljenju. Če se pri otroku pojavi izpuščaj (ki je lahko izbokel ali grudast), stiskanje žrela, otekanje obraza ali vratu ali težko dihanje, o tem nemudoma obvestite medicinsko sestro ali zdravnika. Drugi možni simptomi hude alergijske reakcije vključujejo nenadno znižanje krvnega tlaka in nezavest. Zelo pomembno je, da je v primeru pojava hude alergijske reakcije, nemudoma na voljo zdravniška pomoč. Če se simptomi pojavijo, ko zapustite ambulanto, morate čimprej poiskati zdravniško pomoč (na primer, pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice).

V kliničnih preskušanjih cepiva Menitorix so po osnovnem ali obnovitvenem cepljenju proti Hib in MenC poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- ♦ **Zelo pogosti (pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva)**
 - Bolečina, rdečina ali oteklina na mestu injiciranja.
 - Zvišana telesna temperatura (38 °C ali višja).
 - Razdražljivost.
 - Izguba apetita.
 - Zaspanost.
- ♦ **Občasni (pri manj kot 1 od 100, vendar več kot 1 od 1.000 odmerkov cepiva)**
 - Jok.
 - Driska.
 - Bruhanje.
 - Splošno slabo počutje.
 - Telesna temperatura 39,5 °C ali višja.
- ♦ **Redki (pri manj kot 1 od 1.000, vendar več kot 1 od 10.000 odmerkov cepiva)**
 - Izpuščaj.

Drugi zelo redki neželeni učinki (pri manj kot 1 od 10.000 odmerkov cepiva), ki so se pojavili v nekaj dneh ali tednih po cepljenju s cepivom Menitorix, so:

Alergijske reakcije (ki se lahko kažejo s srbečim izpuščajem po rokah ali nogah, oteklino oči in obraza, težkim dihanjem ali požiranjem), oteklina bezgavk, omotica, krči z visoko telesno temperaturo, neobičajna mlahavost mišic in glavobol.

Pri otrocih, ki so bili cepljeni z drugimi cepivi s komponento proti MenC, so zelo redko (pri manj kot 1 od 10.000 odmerkov cepiva) poročali tudi o nekaterih drugih neželenih učinkih. Ti so vključevali: kolaps ali šok, neodziv otroka na starše nekaj časa po cepljenju, omedlevico, krče pri otrocih, ki so jih imeli že prej, zmanjšano ali preveliko občutljivost (na primer bolečina, zbadanje ali srbenje na mestu injiciranja), bolečine v sklepih ali škrlatne pege ali zaplate pod kožo.

To cepivo ne more povzročiti okužbe z MenC ali Hib. Če se pri otroku pojavi bolečina v vratu, otrdelost vratu ali odpor pred svetlobo (fotofobija), zaspanost ali zmedenost, rdeči ali škrlatni madeži, podobni modricam, ki pri pritisku nanje ne zbledijo, se morate zaradi izključitve drugih možnih vzrokov nemudoma posvetovati z otrokovim zdravnikom ali poiskati zdravniško pomoč na urgentnem oddelku najbližje bolnišnice.

Če vam je zdravnik kdaj povedal, da ima otrok nefrotski sindrom (bolezen ledvic, ki ima lahko za posledico otekanje, še posebej obraza ali predela okrog oči, prisotnost beljakovin v urinu, kar povzroči penjenje urina in/ali povečanje telesne mase), se lahko to stanje pri otroku v nekaj mesecih po cepljenju ponovi. Če po cepljenju pri otroku opazite enake simptome, morate to povedati otrokovemu zdravniku.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE CEPIVA MENITORIX

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Cepiva Menitorix ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje cepivo Menitorix

- Zdravilne učinkovine so:

Polisaharid hemofilusa influence tipa b	
(poliribozilribitol fosfat)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	12,5 mikrogramov
Polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serološke skupine C (sev C11)	5 mikrogramov
konjugiran na tetanusni toksoid kot nosilni protein	5 mikrogramov
- Pomožne snovi so:
Prašek: trometamol in saharoza.
Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled cepiva Menitorix in vsebina pakiranja

En odmerek cepiva Menitorix je na voljo v obliki belega praška (Hib-MenC sestavina cepiva) v stekleni viali in napolnjeni injekcijski brizgi, ki kot vehikel vsebuje pol mililitra (0,5 ml) bistre in brezbarvne raztopine natrijevega klorida. Prašek je treba raztopiti v vehiklu neposredno pred cepljenjem.

Cepivo Menitorix je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10, skupaj z 2 priloženima injekcijskima iglama ali brez.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec

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

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Velika Britanija

Menitorix

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani:

[Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pred cepljenjem morate rekonstituirano cepivo vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti kakršnihkoli tujih delcev in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od tega, cepivo zavrzite.

Cepivo rekonstituirajte tako, da celotno količino vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi dodate viali s praškom. Po dodatku vehikla morate mešanico dobro pretresti, dokler se prašek v vehiklu popolnoma ne raztopi.

Injicirajte celotno vsebino viala.

Cepivo morate aplicirati takoj po rekonstituciji ali pa ga shraniti v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če cepiva ne aplicirate v 24 urah, ga morate zavreči.

Eksperimentalni podatki kažejo, da se lahko rekonstituirano cepivo shranjuje do 24 ur tudi pri sobni temperaturi (25 °C). Če cepiva ne aplicirate v 24 urah, ga morate zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

DODATEK IV

POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nacionalni pristojni organi, katerih delo usklajuje referenčna država članica, zagotovijo, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjujejo naslednje pogoje:

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora obvezati, da bo pristojnim nacionalnim organom predložil rezultate podatkov o dolgotrajni prisotnosti protiteles iz trenutno potekajočih študij z zdravilom *Menitorix*, tj. pri osebah iz študij pozitivnega cepljenja 013 in 022 se spremlja prisotnost protiteles, kot sledi:

- več kot štiri leta spremljanja oseb iz študije 013 v študijah 027, 028 in 029;
- pet let spremljanja iz študij 010/022 v naknadnih študijah 023, 024, 025 in 026.