

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexyon, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) bevat:

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Difterietoxoïd  | niet minder dan 20 IE <sup>2</sup> |
| Tetanustoxoïd   | niet minder dan 40 IE <sup>2</sup> |
| <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen  |                                    |
| Pertussistoxoïd   | 25 microgram                       |
| Filamenteus hemagglutinine  | 25 microgram                       |
| Poliovirus (geïnactiveerd) <sup>3</sup>   |                                    |
| Type 1 (Mahoney)  | 40 D-antigeeneenheden <sup>4</sup> |
| Type 2 (MEF-1)  | 8 D-antigeeneenheden <sup>4</sup>  |
| Type 3 (Saukett)  | 32 D-antigeeneenheden <sup>4</sup> |
| Hepatitis B-oppervlakteantigeen <sup>5</sup>                                      | 10 microgram                       |
| <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide<br>(polyribosylribitolfosfaat) | 12 microgram                       |
| geconjugeerd aan tetanuseiwit   | 22-36 microgram                    |

<sup>1</sup> Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Als onderste betrouwbaarheids grens (p=0,95)

<sup>3</sup> Geproduceerd in Verocellen

<sup>4</sup> Of equivalente hoeveelheid antigeen bepaald aan de hand van een geschikte immunochemische methode

<sup>5</sup> Geproduceerd in gistcellen (*Hansenula polymorpha*) door middel van recombinant-DNA-techniek

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B die worden gebruikt tijdens het fabricageproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Hexyon is een witachtige, troebele suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen en peuters in de leeftijd van 6 weken tot 24 maanden oud tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis en invasieve ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### *Primaire vaccinatie:*

De primaire vaccinatie bestaat uit drie doses van 0,5 ml (toe te dienen met een interval van minimaal vier weken en volgens de schema's 6, 10, 14 weken; 2, 3, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden).

Alle vaccinatieschema's, waaronder het EPI-schema (*Expanded Program on Immunisation*) van de WHO op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken, mogen worden gebruikt ongeacht of er bij de geboorte een dosis hepatitis B-vaccin is gegeven.

Wanneer een dosis hepatitis B-vaccin werd toegediend bij de geboorte, kan Hexyon worden gebruikt voor aanvullende doses hepatitis B-vaccin vanaf de leeftijd van zes weken. Als er vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis B-vaccin noodzakelijk is, dient monovalent hepatitis B-vaccin te worden gebruikt.

Dit vaccin moet worden toegediend in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

#### *Boostervaccinatie:*

Na de primaire vaccinatie met drie doses Hexyon moet een booster dosis worden gegeven, bij voorkeur tijdens het tweede levensjaar, ten minste 6 maanden na de laatste 'priming'-dosis van de primaire vaccinatierreeks.

Boosterdoses moeten worden toegediend overeenkomstig de officiële aanbevelingen. Er dient ten minste een dosis Hib-vaccin toegediend te worden.

Na een primaire vaccinatie van drie doses Hexyon (2, 3, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden) en als er geen hepatitis B-vaccinatie heeft plaatsgevonden bij de geboorte, is het noodzakelijk om een booster dosis hepatitis B-vaccin te geven. Hexyon kan als booster worden overwogen.

Na drie doses Hexyon volgens het EPI-schema van de WHO (6, 10, 14 weken) en als er geen hepatitis B-vaccinatie heeft plaatsgevonden bij de geboorte, moet er een booster dosis hepatitis B-vaccin worden gegeven. Er dient ten minste een booster dosis poliovaccin te worden gegeven. Hexyon kan als booster worden overwogen.

Als er bij de geboorte een hepatitis B-vaccin is toegediend, kan na drie doses primaire vaccinatie Hexyon of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin als booster worden toegediend.

Hexyon kan als booster worden gebruikt bij mensen die eerder gevaccineerd zijn met een ander hexavalent vaccin of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin in combinatie met een monovalent hepatitis B-vaccin.

#### **Andere pediatrische patiënten:**

De veiligheid en werkzaamheid van Hexyon bij kinderen ouder dan 24 maanden zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

De vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire (IM) injectie. De aanbevolen injectieplaatsen zijn bij voorkeur het anterolaterale gebied van het bovenbeen en bij oudere kinderen (mogelijk vanaf de leeftijd van 15 maanden) de deltaspier.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na eerdere toediening van Hexyon.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor sporenresiduen (glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B), voor eender welk pertussisvaccin of na eerdere toediening van Hexyon of een vaccin met dezelfde componenten of bestanddelen.

Vaccinatie met Hexyon is gecontra-indiceerd als de persoon een encefalopathie met onbekende oorzaak heeft doorgemaakt die optrad binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met een pertussisbevattend vaccin (cellulair of acellulair pertussisvaccin). In deze gevallen moet vaccinatie tegen pertussis worden gestopt en moet de vaccinatierreeks worden voortgezet met difterie-, tetanus-, hepatitis B-, poliomyelitis- en Hib-vaccins.

Het pertussisvaccin mag niet worden toegediend aan personen met ongecontroleerde neurologische aandoeningen of ongecontroleerde epilepsie tot er een behandelingsregime voor de aandoening is vastgesteld, de aandoening is gestabiliseerd en het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hexyon voorkomt geen ziekte veroorzaakt door andere pathogenen dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Er kan echter worden verwacht dat hepatitis D wordt voorkomen door immunisatie, aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-antigeen) uitsluitend optreedt in combinatie met een hepatitis B-infectie.

Hexyon beschermt niet tegen hepatitis veroorzaakt door andere pathogenen, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- en hepatitis E-virus, of door andere leverpathogenen.

Vanwege de lange incubatietijd van hepatitis B is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.

Hexyon beschermt niet tegen infectieziekten veroorzaakt door andere typen van *Haemophilus influenzae* of tegen meningitis met andere oorzaak.

#### Voorafgaand aan immunisatie

Immunisatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan matige tot ernstige met koorts gepaard gaande acute ziekte of infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts is geen contra-indicatie.

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de persoon (met name eerdere vaccinaties en mogelijke bijwerkingen). De toediening van Hexyon moet zorgvuldig worden afgewogen bij personen met een voorgeschiedenis van een ernstige of heftige reactie binnen 48 uur na een eerdere injectie met een vaccin met vergelijkbare componenten.

Vóór de injectie van een biologisch middel moet degene die verantwoordelijk is voor de toediening alle bekende voorzorgsmaatregelen nemen voor de preventie van allergische of andere reacties. Net als bij alle injecteerbare vaccins, moet altijd direct adequate medische behandeling en toezicht

beschikbaar zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

De beslissing om volgende doses van pertussisbevattende vaccins te geven, dient zorgvuldig te worden overwogen als bekend is dat een van de volgende verschijnselen is opgetreden na de toediening van een pertussisbevattend vaccin:

- temperatuur van  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
- collaps of een op shock lijkende toestand (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie;
- aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende  $\geq 3$  uur, optredend binnen 48 uur na vaccinatie;
- convulsies met of zonder koorts binnen 3 dagen na vaccinatie.

Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarin de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

Een voorgeschiedenis van koortsstuipen, een familiale voorgeschiedenis van convulsies of van wiegendood (SIDS) vormen geen contra-indicatie voor het gebruik van Hexyon. Personen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen dienen wel nauwlettend gevolgd te worden omdat dergelijke bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen plaatsvinden.

Als na eerdere toediening van een vaccin met tetanustoxoïd het syndroom van Guillain-Barré of brachiale neuritis is opgetreden, moet de beslissing om een tetanustoxoïdbevattend vaccin toe te dienen worden gebaseerd op zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen tegen mogelijke risico's, zoals de vraag of de primaire vaccinatie al dan niet is voltooid. Vaccinatie is gewoonlijk gerechtvaardigd bij personen bij wie de primaire vaccinatie niet is voltooid (d.w.z. wanneer er minder dan drie doses zijn toegediend).

De immunogeniciteit van het vaccin kan worden verminderd door immunosuppressieve behandeling of immuundeficiëntie. Het wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na een dergelijke behandeling of ziekte. Niettemin wordt de vaccinatie van personen met chronische immuundeficiëntie (zoals hiv-infectie) aanbevolen, zelfs als de antilichaamrespons beperkt kan zijn.

### Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature zuigelingen. Er kan echter een lagere immuunrespons worden waargenomen en de mate van klinische bescherming is onbekend.

Immuunresponsen op het vaccin zijn niet onderzocht binnen de context van genetisch polymorfisme.

Bij personen met chronisch nierfalen is een verminderde hepatitis B-respons waargenomen en toediening van extra doses hepatitis B-vaccin moet worden overwogen afhankelijk van het antilichaamniveau tegen hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen (anti-HBsAg).

### Voorzorgen bij gebruik

Niet toedienen door middel van intravasculaire, intradermale of subcutane injectie.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient het vaccin met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Wanneer de primaire immunisatiereeks aan zeer premature zuigelingen (geboren na  $\leq 28$  weken zwangerschap) wordt gegeven, moet rekening worden gehouden met het potentiële risico van apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48 tot 72 uur. Dit geldt in het bijzonder voor zuigelingen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het

voordeel van vaccinatie in deze groep zuigelingen groot is, dient vaccinatie niet te worden nagelaten of uitgesteld.

#### Interferentie met laboratoriumonderzoek

Aangezien Hib-kapselpolysacharide-antigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan binnen 1 tot 2 weken na vaccinatie sprake zijn van een positieve urinetest. Daarom moet Hib-infectie tijdens deze periode met andere tests worden bevestigd.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gegevens over gelijktijdige toediening van Hexyon en een geconjugerd pneumokokkenpolysacharidevaccin duiden niet op klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons op elk van de antigenen.

Gegevens over gelijktijdige toediening van een booster dosis van Hexyon met bof-mazelen-rubellavaccins hebben geen klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons op elk van de antigenen laten zien. Er kan sprake zijn van een klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons van Hexyon en een varicellavaccin. Deze vaccins mogen niet tegelijkertijd toegediend worden.

Gegevens over de gelijktijdige toediening van rotavirusvaccins duiden niet op een klinisch relevante interferentie van de antilichaamrespons op elk van de antigenen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Hexyon met meningokokkenvaccins.

In geval gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Hexyon mag niet worden gemengd met andere vaccins of andere parenteraal toegediende geneesmiddelen.

Met uitzondering van immunosuppressieve therapie (zie rubriek 4.4) is er geen significante klinische interactie gemeld met andere behandelingen of biologische middelen.

Interferentie met laboratoriumonderzoek: zie rubriek 4.4.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Niet van toepassing. Dit vaccin is niet bedoeld voor toediening aan vrouwen die zwanger kunnen worden.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### a- Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij personen die Hexyon kregen, waren de meest gemelde reacties onder meer pijn op de injectieplaats, prikkelbaarheid, huilen en erytheem op de injectieplaats.

Na de eerste dosis is een iets hogere reactogeniciteit waargenomen vergeleken met de daaropvolgende doses.

##### b- Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken**

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                           | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerkingen</b>   |
|---|-------------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Soms              | Overgevoeligheidsreactie  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                | Zeer vaak         | Anorexie (verminderde eetlust)  |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Zeer vaak         | Huilen, slaperigheid  |
|   | Vaak              | Abnormaal huilen (langdurig huilen)   |
|   | Zeer zelden       | Hypotone reacties of hypotone-hyporesponsieve episoden (HHE)  |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                          | Zeer vaak         | Braken  |
|   | Vaak              | Diarree   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | Zelden            | Huiduitslag   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak         | Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats<br>Prikkelbaarheid<br>Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) |
|   | Vaak              | Verharding op de injectieplaats   |
|   | Soms              | Knobbeltje op de injectieplaats<br>Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ )  |
|   | Zelden            | Uitgebreide zwelling van een ledemaat*  |

\* Zie rubriek c

#### c. - Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Uitgebreide zwelling van een ledemaat: bij kinderen is melding gemaakt van omvangrijke reacties op de injectieplaats ( $> 50$  mm), waaronder uitgebreide zwelling van een ledemaat vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met erytheem, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal eerdere doses acellulair pertussisbevattend vaccin, met een hoger risico na de 4e en 5e dosis.

#### d- Potentiële bijwerkingen

(d.w.z. bijwerkingen gemeld met andere vaccins die een of meer actieve bestanddelen of andere componenten van Hexyon bevatten en niet direct met Hexyon).

#### Immuunsysteemaandoeningen

- Anafylactische reactie

### Zenuwstelselaandoeningen

- Convulsies met of zonder koorts
- Er is melding gedaan van brachiale neuritis en het syndroom van Guillain-Barré na toediening van een tetanustoxoïdbevattend vaccin.
- Er is melding gedaan van perifere neuropathie (polyradiculoneuritis, gezichtsverlamming), optische neuritis, demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel (multipole sclerose) na toediening van een hepatitis B-antigeenbevattend vaccin.
- Encefalopathie/encefalitis.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Apneu bij zeer vroeg geboren zuigelingen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Na vaccinatie met vaccins die *Haemophilus influenzae* type b bevatten, kan een oedemateuze reactie in een of beide onderste ledematen optreden. Als deze reactie optreedt, dan is dat voornamelijk na primaire injecties en binnen de eerste paar uren na de vaccinatie. Gerelateerde verschijnselen kunnen onder meer zijn: cyanose, roodheid, voorbijgaande purpura en hevig huilen. Alle gebeurtenissen verdwijnen spontaan binnen 24 uur zonder sequelae.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC-code: J07CA09

De primaire vaccinatieschema's die zijn gebruikt, zijn: 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; 2, 4, 6 maanden met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte.

Resultaten voor elk van de componenten worden in de onderstaande tabellen samengevat:

**Tabel 1: Percentage personen met antilichaamtiter  $\geq$  seroprotectie-/seroconversiepercentages \* één maand na een primaire vaccinatiereeks van 3 doses Hexyon**

| Antilichaamtiter $\geq$ seroprotectie-/seroconversiepercentages | 6, 10, 14 weken <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =123 tot 220 | 2, 3, 4 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =145 | 2, 4, 6 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =934 tot 1270 |
|---|--|--|---|
|   | %  | %  | %   |
| Anti-difterie ( $\geq 0,01$ IE/ml)                              | 97,6   | 99,3   | 97,1  |
| Anti-tetanus ( $\geq 0,01$ IE/ml)                               | 100,0  | 100,0  | 100,0   |
| Anti-PT   | 93,6   | 93,6   | 96,0  |



|  |   |       |      |       |
|--|---|-------|------|-------|
| (≥ 4-voudige toename)                  |   |       |      |       |
| Anti-FHA (≥ 4-voudige toename)         |   | 93,1  | 81,9 | 97,0  |
| Anti-HBs (≥ 10 mIE/ml)                 | Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte    | 99,0  | /    | 99,7  |
|  | Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte | 95,7  | 94,0 | 98,8  |
| Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/verdunding)) |   | 100,0 | 97,7 | 99,9  |
| Anti-Polio type 2 (≥ 8 (1/verdunding)) |   | 98,5  | 94,7 | 100,0 |
| Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/verdunding)) |   | 100,0 | 97,4 | 99,9  |
| Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)                |   | 95,4  | 90,7 | 98,0  |

\* Aanvaardbaar als correlaten of surrogaten van bescherming

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika); 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Turkije); 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Argentinië, Mexico, Peru); 2, 4, 6 maanden met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Costa Rica en Colombia).

†† Aantal geanalyseerde personen (per-protocolset).

**Tabel 2: Percentage personen met antilichaamtiter ≥ seroprotectie-/seroconversiepercentages één maand na boostervaccinatie met Hexyon \***

| Antilichaamtiter ≥ seroprotectie-/seroconversiepercentages | Boostervaccinatie tijdens het tweede levensjaar na een primaire kuur van drie doses |  |  |      |
|--|---|--|--|------|
|  | 6, 10, 14 weken <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =204                                | 2, 3, 4 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =114 | 2, 4, 6 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =177 |      |
|  | %   | %  | %  |      |
| Anti-difterie (≥ 0,1 IE/ml)                                | 100,0   | 99,1   | 97,2   |      |
| Anti-tetanus (≥ 0,1 IE/ml)                                 | 100,0   | 100,0  | 100,0  |      |
| Anti-PT (≥ 4-voudige toename)                              | 94,8  | 96,5   | 91,8   |      |
| Anti-FHA (≥ 4-voudige toename)                             | 91,2  | 91,8   | 86,7   |      |
| Anti-HBs (≥ 10 mIE/ml)                                     | Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte  | 100,0  | /  | /    |
|  | Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte                                       | 98,5   | 97,3   | 99,4 |
| Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/verdunding))                     | 100,0   | 100,0  | 100,0  |      |
| Anti-Polio type 2  | 100,0   | 100,0  | 100,0  |      |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| ( $\geq 8$ (1/verdunding))                      |       |       |       |
| Anti-Polio type 3<br>( $\geq 8$ (1/verdunding)) | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PRP<br>( $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ )     | 98,5  | 98,2  | 98,3  |

\* Aanvaardbaar als correlaten of surrogaten van bescherming

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika); 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Turkije); 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Mexico).

†† Aantal geanalyseerde personen (per-protocolset)

De beschermende werking van de acellulaire pertussisantigenen (aP-antigenen) in Hexyon tegen de meest ernstige, door de WHO gedefinieerde typische pertussis ( $\geq 21$  dagen paroxysmaal hoesten) is gedocumenteerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij zuigelingen met een primaire reeks van 3 doses van een DTaP-vaccin in een hoog-endemisch land (Senegal). Uit dit onderzoek bleek de noodzaak van een booster dosis bij peuters.

Het vermogen van de aP-antigenen in Hexyon om de incidentie van pertussis in de kindertijd op lange termijn te reduceren en de pertussisziekte onder controle te houden, is aangetoond in een 10 jaar durende nationale surveillance inzake pertussis in Zweden met het pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin waarbij werd gevaccineerd bij 3, 5 en 12 maanden. De resultaten van een langetermijnfollow-up tonen een zeer sterke afname van de pertussisincidentie na de tweede dosis, ongeacht het gebruikte vaccin.

De werkzaamheid van combinatievaccins met DTaP en Hib (pentavalent en hexavalent, inclusief vaccins die het Hib-antigeen bevatten dat ook in Hexyon aanwezig is) tegen invasieve ziekte veroorzaakt door Hib is aangetoond in Duitsland met een uitgebreid postmarketing surveillance onderzoek (over een follow-up periode van vijf jaar). De werkzaamheid bedroeg 96,7% voor de volledige primaire reeks en 98,5% voor de booster dosis (ongeacht de priming).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale tolerantieonderzoeken.

Op de injectieplaatsen werden chronische histologische inflammatoire veranderingen waargenomen die naar verwachting langzaam herstellen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Trometamol  
Sacharose  
Essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine  
Water voor injecties  
Voor adsorbens: zie rubriek 2.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **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**

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met plunjerstop (halobutyl) en beschermdopje (halobutyl), zonder naald.

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met plunjerstop (halobutyl) en beschermdopje (halobutyl), met 1 losse naald.

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met plunjerstop (halobutyl) en beschermdopje (halobutyl), met 2 losse naalden.

Verpakkingsgrootte van 1 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor het gebruik moet de voorgevulde injectiespuit worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijking in het fysieke aspect worden waargenomen, dient de voorgevulde injectiespuit te worden afgevoerd.

Bij injectiespuiten zonder daarop bevestigde naald, moet de naald stevig op de injectiespuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrijk

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

EU/1/13/829/002  
EU/1/13/829/003  
EU/1/13/829/004  
EU/1/13/829/005

EU/1/13/829/006  
EU/1/13/829/007

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17.04.2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexyon, suspensie voor injectie

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis<sup>1</sup> (0,5 ml) bevat:

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Difterietoxoïd  | niet minder dan 20 IE <sup>2</sup> |
| Tetanustoxoïd   | niet minder dan 40 IE <sup>2</sup> |
| <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen  |                                    |
| Pertussistoxoïd   | 25 microgram                       |
| Filamenteus hemagglutinine  | 25 microgram                       |
| Poliovirus (geïnactiveerd) <sup>3</sup>   |                                    |
| Type 1 (Mahoney)  | 40 D-antigeeneenheden <sup>4</sup> |
| Type 2 (MEF-1)  | 8 D-antigeeneenheden <sup>4</sup>  |
| Type 3 (Saukett)  | 32 D-antigeeneenheden <sup>4</sup> |
| Hepatitis B-oppervlakteantigeen <sup>5</sup>                                      | 10 microgram                       |
| <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide<br>(polyribosylribitolfosfaat) | 12 microgram                       |
| geconjugeerd aan tetanuseiwit   | 22-36 microgram                    |

<sup>1</sup> Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Als onderste betrouwbaarheids grens (p=0,95)

<sup>3</sup> Geproduceerd in Verocellen

<sup>4</sup> Of equivalente hoeveelheid antigeen bepaald aan de hand van een geschikte immunochemische methode

<sup>5</sup> Geproduceerd in gistcellen (*Hansenula polymorpha*) door middel van recombinant-DNA-techniek

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B die worden gebruikt tijdens het fabricageproces (zie rubriek 4.3).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

Hexyon is een witachtige, troebele suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen en peuters in de leeftijd van 6 weken tot 24 maanden oud tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis en invasieve ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### *Primaire vaccinatie:*

De primaire vaccinatie bestaat uit drie doses van 0,5 ml (toe te dienen met een interval van minimaal vier weken en volgens de schema's 6, 10, 14 weken; 2, 3, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden).

Alle vaccinatieschema's, waaronder het EPI-schema (*Expanded Program on Immunisation*) van de WHO op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken, mogen worden gebruikt ongeacht of er bij de geboorte een dosis hepatitis B-vaccin is gegeven.

Wanneer een dosis hepatitis B-vaccin werd toegediend bij de geboorte, kan Hexyon worden gebruikt voor aanvullende doses hepatitis B-vaccin vanaf de leeftijd van zes weken. Als er vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis B-vaccin noodzakelijk is, dient monovalent hepatitis B-vaccin te worden gebruikt.

Dit vaccin moet worden toegediend in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

#### *Boostervaccinatie:*

Na de primaire vaccinatie met drie doses Hexyon moet een boosterdosering worden gegeven, bij voorkeur tijdens het tweede levensjaar, ten minste 6 maanden na de laatste 'priming'-dosis van de primaire vaccinatierreeks.

Boosterdoses moeten worden toegediend overeenkomstig de officiële aanbevelingen. Er dient ten minste een dosis Hib-vaccin toegediend te worden.

Na een primaire vaccinatie van drie doses Hexyon (2, 3, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden) en als er geen hepatitis B-vaccinatie heeft plaatsgevonden bij de geboorte, is het noodzakelijk om een boosterdosering hepatitis B-vaccin te geven. Hexyon kan als booster worden overwogen.

Na drie doses Hexyon volgens het EPI-schema van de WHO (6, 10, 14 weken) en als er geen hepatitis B-vaccinatie heeft plaatsgevonden bij de geboorte, moet er een boosterdosering hepatitis B-vaccin worden gegeven. Er dient ten minste een boosterdosering poliovaccin te worden gegeven. Hexyon kan als booster worden overwogen.

Als er bij de geboorte een hepatitis B-vaccin is toegediend, kan na drie doses primaire vaccinatie Hexyon of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin als booster worden toegediend.

Hexyon kan als booster worden gebruikt bij mensen die eerder gevaccineerd zijn met een ander hexavalent vaccin of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin in combinatie met een monovalent hepatitis B-vaccin.

#### **Andere pediatrische patiënten:**

De veiligheid en werkzaamheid van Hexyon bij kinderen ouder dan 24 maanden zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

De vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire (IM) injectie. De aanbevolen injectieplaatsen zijn bij voorkeur het anterolaterale gebied van het bovenbeen en bij oudere kinderen (mogelijk vanaf de leeftijd van 15 maanden) de deltaspier.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na eerdere toediening van Hexyon.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor sporenresiduen (glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B), voor eender welk pertussisvaccin of na eerdere toediening van Hexyon of een vaccin met dezelfde componenten of bestanddelen.

Vaccinatie met Hexyon is gecontra-indiceerd als de persoon een encefalopathie met onbekende oorzaak heeft doorgemaakt die optrad binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met een pertussisbevattend vaccin (cellulair of acellulair pertussisvaccin). In deze gevallen moet vaccinatie tegen pertussis worden gestopt en moet de vaccinatiereeks worden voortgezet met difterie-, tetanus-, hepatitis B-, poliomyelitis- en Hib-vaccins.

Het pertussisvaccin mag niet worden toegediend aan personen met ongecontroleerde neurologische aandoeningen of ongecontroleerde epilepsie tot er een behandelingsregime voor de aandoening is vastgesteld, de aandoening is gestabiliseerd en het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hexyon voorkomt geen ziekte veroorzaakt door andere pathogenen dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Er kan echter worden verwacht dat hepatitis D wordt voorkomen door immunisatie, aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-antigeen) uitsluitend optreedt in combinatie met een hepatitis B-infectie.

Hexyon beschermt niet tegen hepatitis veroorzaakt door andere pathogenen, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- en hepatitis E-virus, of door andere leverpathogenen.

Vanwege de lange incubatietijd van hepatitis B is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.

Hexyon beschermt niet tegen infectieziekten veroorzaakt door andere typen van *Haemophilus influenzae* of tegen meningitis met andere oorzaak.

#### Voorafgaand aan immunisatie

Immunisatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan matige tot ernstige met koorts gepaard gaande acute ziekte of infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts is geen contra-indicatie.

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de persoon (met name eerdere vaccinaties en mogelijke bijwerkingen). De toediening van Hexyon moet zorgvuldig worden afgewogen bij personen met een voorgeschiedenis van een ernstige of heftige reactie binnen 48 uur na een eerdere injectie met een vaccin met vergelijkbare componenten.

Vóór de injectie van een biologisch middel moet degene die verantwoordelijk is voor de toediening alle bekende voorzorgsmaatregelen nemen voor de preventie van allergische of andere reacties. Net als bij alle injecteerbare vaccins, moet altijd direct adequate medische behandeling en toezicht

beschikbaar zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

De beslissing om volgende doses van pertussisbevattende vaccins te geven, dient zorgvuldig te worden overwogen als bekend is dat een van de volgende verschijnselen is opgetreden na de toediening van een pertussisbevattend vaccin:

- temperatuur van  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
- collaps of een op shock lijkende toestand (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie;
- aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende  $\geq 3$  uur, optredend binnen 48 uur na vaccinatie;
- convulsies met of zonder koorts binnen 3 dagen na vaccinatie.

Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarin de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

Een voorgeschiedenis van koortsstuipen, een familiale voorgeschiedenis van convulsies of van wiegendoed (SIDS) vormen geen contra-indicatie voor het gebruik van Hexyon. Personen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen dienen wel nauwlettend gevolgd te worden omdat dergelijke bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen plaatsvinden.

Als na eerdere toediening van een vaccin met tetanustoxoïd het syndroom van Guillain-Barré of brachiale neuritis is opgetreden, moet de beslissing om een tetanustoxoïdbevattend vaccin toe te dienen worden gebaseerd op zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen tegen mogelijke risico's, zoals de vraag of de primaire vaccinatie al dan niet is voltooid. Vaccinatie is gewoonlijk gerechtvaardigd bij personen bij wie de primaire vaccinatie niet is voltooid (d.w.z. wanneer er minder dan drie doses zijn toegediend).

De immunogeniciteit van het vaccin kan worden verminderd door immunosuppressieve behandeling of immuundeficiëntie. Het wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na een dergelijke behandeling of ziekte. Niettemin wordt de vaccinatie van personen met chronische immuundeficiëntie (zoals hiv-infectie) aanbevolen, zelfs als de antilichaamrespons beperkt kan zijn.

### Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature zuigelingen. Er kan echter een lagere immuunrespons worden waargenomen en de mate van klinische bescherming is onbekend.

Immuunresponsen op het vaccin zijn niet onderzocht binnen de context van genetisch polymorfisme.

Bij personen met chronisch nierfalen is een verminderde hepatitis B-respons waargenomen en toediening van extra doses hepatitis B-vaccin moet worden overwogen afhankelijk van het antilichaamniveau tegen hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen (anti-HBsAg).

### Voorzorgen bij gebruik

Niet toedienen door middel van intravasculaire, intradermale of subcutane injectie.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient het vaccin met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Wanneer de primaire immunisatiereeks aan zeer premature zuigelingen (geboren na  $\leq 28$  weken zwangerschap) wordt gegeven, moet rekening worden gehouden met het potentiële risico van apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48 tot 72 uur. Dit geldt in het bijzonder voor zuigelingen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het



voordeel van vaccinatie in deze groep zuigelingen groot is, dient vaccinatie niet te worden nagelaten of uitgesteld.

#### Interferentie met laboratoriumonderzoek

Aangezien Hib-kapselpolysacharide-antigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan binnen 1 tot 2 weken na vaccinatie sprake zijn van een positieve urinetest. Daarom moet Hib-infectie tijdens deze periode met andere tests worden bevestigd.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gegevens over gelijktijdige toediening van Hexyon en een geconjugeerd pneumokokkenpolysacharidevaccin duiden niet op klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons op elk van de antigenen.

Gegevens over gelijktijdige toediening van een boosterdosering van Hexyon met bof-mazelen-rubellavaccins hebben geen klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons op elk van de antigenen laten zien. Er kan sprake zijn van een klinisch relevante verstoring van de antilichaamrespons van Hexyon en een varicellavaccin. Deze vaccins mogen niet tegelijkertijd toegediend worden.

Gegevens over de gelijktijdige toediening van rotavirusvaccins duiden niet op een klinisch relevante interferentie van de antilichaamrespons op elk van de antigenen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Hexyon met meningokokkenvaccins.

In geval gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Hexyon mag niet worden gemengd met andere vaccins of andere parenteraal toegediende geneesmiddelen.

Met uitzondering van immunosuppressieve therapie (zie rubriek 4.4) is er geen significante klinische interactie gemeld met andere behandelingen of biologische middelen.

Interferentie met laboratoriumonderzoek: zie rubriek 4.4.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Niet van toepassing. Dit vaccin is niet bedoeld voor toediening aan vrouwen die zwanger kunnen worden.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### a- Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij personen die Hexyon kregen, waren de meest gemelde reacties onder meer pijn op de injectieplaats, prikkelbaarheid, huilen en erytheem op de injectieplaats.

Na de eerste dosis is een iets hogere reactogeniciteit waargenomen vergeleken met de daaropvolgende doses.

##### b- Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken**

| Systeem/orgaanklasse                                  | Frequentie  | Bijwerkingen  |
|---|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Soms        | Overgevoeligheidsreactie  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                | Zeer vaak   | Anorexie (verminderde eetlust)  |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Zeer vaak   | Huilen, slaperigheid  |
|   | Vaak        | Abnormaal huilen (langdurig huilen)   |
|   | Zeer zelden | Hypotone reacties of hypotone-hyporesponsieve episoden (HHE)  |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                          | Zeer vaak   | Braken  |
|   | Vaak        | Diarree   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | Zelden      | Huiduitslag   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak   | Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats<br>Prikkelbaarheid<br>Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) |
|   | Vaak        | Verharding op de injectieplaats   |
|   | Soms        | Knobbeltje op de injectieplaats<br>Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ )  |
|   | Zelden      | Uitgebreide zwelling van een ledemaat*  |

\* Zie rubriek c

#### c. - Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Uitgebreide zwelling van een ledemaat: bij kinderen is melding gemaakt van omvangrijke reacties op de injectieplaats ( $> 50$  mm), waaronder uitgebreide zwelling van een ledemaat vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met erytheem, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal eerdere doses acellulair pertussisbevattend vaccin, met een hoger risico na de 4e en 5e dosis.

#### d- Potentiële bijwerkingen

(d.w.z. bijwerkingen gemeld met andere vaccins die een of meer actieve bestanddelen of andere componenten van Hexyon bevatten en niet direct met Hexyon).

#### Immuunsysteemaandoeningen

- Anafylactische reactie

### Zenuwstelselaandoeningen

- Convulsies met of zonder koorts
- Er is melding gedaan van brachiale neuritis en het syndroom van Guillain-Barré na toediening van een tetanustoxoïdbevattend vaccin.
- Er is melding gedaan van perifere neuropathie (polyradiculoneuritis, gezichtsverlamming), optische neuritis, demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel (multipole sclerose) na toediening van een hepatitis B-antigeenbevattend vaccin.
- Encefalopathie/encefalitis.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Apneu bij zeer vroeg geboren zuigelingen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Na vaccinatie met vaccins die *Haemophilus influenzae* type b bevatten, kan een oedemateuze reactie in een of beide onderste ledematen optreden. Als deze reactie optreedt, dan is dat voornamelijk na primaire injecties en binnen de eerste paar uren na de vaccinatie. Gerelateerde verschijnselen kunnen onder meer zijn: cyanose, roodheid, voorbijgaande purpura en hevig huilen. Alle gebeurtenissen verdwijnen spontaan binnen 24 uur zonder sequelae.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC-code: J07CA09

De primaire vaccinatieschema's die zijn gebruikt, zijn: 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte; 2, 4, 6 maanden met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte.

Resultaten voor elk van de componenten worden in de onderstaande tabellen samengevat:

**Tabel 1: Percentage personen met antilichaamtiter  $\geq$  seroprotectie-/seroconversiepercentages \* één maand na een primaire vaccinatiereeks van 3 doses Hexyon**

| Antilichaamtiter $\geq$ seroprotectie-/seroconversiepercentages | 6, 10, 14 weken <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =123 tot 220 | 2, 3, 4 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =145 | 2, 4, 6 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =934 tot 1270 |
|---|--|--|---|
|   | %  | %  | %   |
| Anti-difterie ( $\geq 0,01$ IE/ml)                              | 97,6   | 99,3   | 97,1  |
| Anti-tetanus ( $\geq 0,01$ IE/ml)                               | 100,0  | 100,0  | 100,0   |
| Anti-PT   | 93,6   | 93,6   | 96,0  |

|  |   |      |       |
|--|---|------|-------|
| (≥ 4-voudige toename)                  |   |      |       |
| Anti-FHA (≥ 4-voudige toename)         | 93,1  | 81,9 | 97,0  |
| Anti-HBs (≥ 10 mIE/ml)                 | Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte    | 99,0 | /     |
|  | Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte | 95,7 | 94,0  |
| Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/verdunding)) | 100,0   | 97,7 | 99,9  |
| Anti-Polio type 2 (≥ 8 (1/verdunding)) | 98,5  | 94,7 | 100,0 |
| Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/verdunding)) | 100,0   | 97,4 | 99,9  |
| Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)                | 95,4  | 90,7 | 98,0  |

\* Aanvaardbaar als correlaten of surrogaten van bescherming

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika); 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Turkije); 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Argentinië, Mexico, Peru); 2, 4, 6 maanden met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Costa Rica en Colombia).

†† Aantal geanalyseerde personen (per-protocolset).

**Tabel 2: Percentage personen met antilichaamtiter ≥ seroprotectie-/seroconversiepercentages één maand na boostervaccinatie met Hexyon \***

| Antilichaamtiter ≥ seroprotectie-/seroconversiepercentages | Boostervaccinatie tijdens het tweede levensjaar na een primaire kuur van drie doses |  |  |
|--|---|--|--|
|  | 6, 10, 14 weken <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =204                                | 2, 3, 4 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =114 | 2, 4, 6 maanden <sup>†</sup><br>N <sup>††</sup> =177 |
|  | %   | %  | %  |
| Anti-difterie (≥ 0,1 IE/ml)                                | 100,0   | 99,1   | 97,2   |
| Anti-tetanus (≥ 0,1 IE/ml)                                 | 100,0   | 100,0  | 100,0  |
| Anti-PT (≥ 4-voudige toename)                              | 94,8  | 96,5   | 91,8   |
| Anti-FHA (≥ 4-voudige toename)                             | 91,2  | 91,8   | 86,7   |
| Anti-HBs (≥ 10 mIE/ml)                                     | Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte  | 100,0  | /  |
|  | Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte                                       | 98,5   | 97,3   |
| Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/verdunding))                     | 100,0   | 100,0  | 100,0  |
| Anti-Polio type 2  | 100,0   | 100,0  | 100,0  |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| ( $\geq 8$ (1/verdunding))                      |       |       |       |
| Anti-Polio type 3<br>( $\geq 8$ (1/verdunding)) | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Anti-PRP<br>( $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ )     | 98,5  | 98,2  | 98,3  |

\* Aanvaardbaar als correlaten of surrogaten van bescherming

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika); 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Turkije); 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Mexico).

†† Aantal geanalyseerde personen (per-protocolset)

De beschermende werking van de acellulaire pertussisantigenen (aP-antigenen) in Hexyon tegen de meest ernstige, door de WHO gedefinieerde typische pertussis ( $\geq 21$  dagen paroxysmaal hoesten) is gedocumenteerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij zuigelingen met een primaire reeks van 3 doses van een DTaP-vaccin in een hoog-endemisch land (Senegal). Uit dit onderzoek bleek de noodzaak van een booster dosis bij peuters.

Het vermogen van de aP-antigenen in Hexyon om de incidentie van pertussis in de kindertijd op lange termijn te reduceren en de pertussisziekte onder controle te houden, is aangetoond in een 10 jaar durende nationale surveillance inzake pertussis in Zweden met het pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin waarbij werd gevaccineerd bij 3, 5 en 12 maanden. De resultaten van een langetermijnfollow-up tonen een zeer sterke afname van de pertussisincidentie na de tweede dosis, ongeacht het gebruikte vaccin.

De werkzaamheid van combinatievaccins met DTaP en Hib (pentavalent en hexavalent, inclusief vaccins die het Hib-antigeen bevatten dat ook in Hexyon aanwezig is) tegen invasieve ziekte veroorzaakt door Hib is aangetoond in Duitsland met een uitgebreid postmarketing surveillance onderzoek (over een follow-up periode van vijf jaar). De werkzaamheid bedroeg 96,7% voor de volledige primaire reeks en 98,5% voor de booster dosis (ongeacht de priming).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale tolerantieonderzoeken.

Op de injectieplaatsen werden chronische histologische inflammatoire veranderingen waargenomen die naar verwachting langzaam herstellen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Trometamol  
Sacharose  
Essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine  
Water voor injecties  
Voor adsorbens: zie rubriek 2.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **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**

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (halobutyl).

Verpakkingsgrootte van 10.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor het gebruik moet de voorgevulde injectiespuit worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijking in het fysieke aspect worden waargenomen, dient de voorgevulde injectiespuit te worden afgevoerd.

Bij injectiespuiten zonder daarop bevestigde naald, moet de naald stevig op de injectiespuit worden bevestigd door deze een kwartslag te draaien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrijk

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

EU/1/13/829/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17.04.2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).