

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infanrix hexa, poeder en suspensie voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.  
Difterie (D), tetanus (T), pertussis (acellulair, component) (Pa), hepatitis-B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (geïnactiveerd) (IPV) en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) geconjugerd vaccin (geadsorbeerd).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Difterietoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 30 Internationale Eenheden (IE)
Tetanustoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 40 Internationale Eenheden (IE)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussistoxoïd <sup>1</sup>	25 microgram
Filamenteus Hemagglutinine <sup>1</sup>	25 microgram
Pertactine <sup>1</sup>	8 microgram
Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen <sup>2,3</sup>	10 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)	
type 1 (Mahoney stam) <sup>4</sup>	40 D-antigeen-eenheden
type 2 (MEF-1 stam) <sup>4</sup>	8 D-antigeen-eenheden
type 3 (Saukett stam) <sup>4</sup>	32 D-antigeen-eenheden
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (polyribosylribitol fosfaat) <sup>3</sup>	10 microgram
geconjugerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	ongeveer 25 microgram

<sup>1</sup> geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) middels recombinante DNA-technologie

<sup>3</sup> geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup> geproduceerd in VERO cellen

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

De difterie-, tetanus-, acellulair pertussis-, hepatitis-B-, geïnactiveerd poliomyelitis- (DTPa-HBV-IPV) component is een troebele, witte suspensie.

De gevriesdroogde *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-component is een wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Infanrix hexa is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis-B, poliomyelitis en ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Dosering*

Primaire vaccinatie:

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit drie doses à 0,5 ml (zoals op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden; 3, 4 en 5 maanden; 2, 4 en 6 maanden) of twee doses (zoals op de leeftijd van 3 en 5 maanden). Er dient een interval van tenminste 1 maand in acht te worden genomen tussen de doses. Het EPI (“Expanded Program on Immunisation”)-schema (op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken) mag alleen worden gebruikt als bij de geboorte een dosis hepatitis-B-vaccin is gegeven.

Lokaal vastgestelde immuunprofylactische maatregelen tegen hepatitis-B dienen te worden gehandhaafd.

Daar waar een dosis hepatitis-B-vaccin bij de geboorte is gegeven, kan Infanrix hexa vanaf de leeftijd van 6 weken worden gebruikt ter vervanging van aanvullende doseringen hepatitis-B-vaccin. In het geval dat vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis-B is vereist, dient monovalent hepatitis-B-vaccin te worden gebruikt.

#### Boostervaccinatie:

Na een vaccinatie met 2 doses Infanrix hexa (bijv. op de leeftijd van 3 en 5 maanden) dient een boosterdosering te worden gegeven ten minste 6 maanden na de laatste dosering van de primaire kuur, bij voorkeur tussen de leeftijd van 11 en 13 maanden.

Na vaccinatie met 3 doses Infanrix hexa (bijv. op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden; 3, 4 en 5 maanden; 2, 4 en 6 maanden) dient een boosterdosering te worden gegeven ten minste 6 maanden na de laatste dosering van de primaire kuur, bij voorkeur voor de leeftijd van 18 maanden.

Boosterdoses dienen gegeven te worden volgens de officiële aanbevelingen, maar er dient minimaal een dosis Hib geconjugerd vaccin toegediend te worden.

Infanrix hexa kan als booster worden overwogen indien de samenstelling in lijn is met de officiële aanbevelingen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Infanrix hexa bij kinderen ouder dan 36 maanden is niet vastgesteld.

Geen gegevens beschikbaar.

#### *Wijze van toediening*

Infanrix hexa is bestemd voor diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur op verschillende plaatsen bij opeenvolgende injecties.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of voor neomycine en polymyxine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van difterie-, tetanus-, pertussis-, hepatitis-B-, polio- of Hib-vaccins.

Infanrix hexa is gecontra-indiceerd als de zuigeling een encefalopathie doormaakte met onbekende oorzaak die binnen 7 dagen optrad na eerdere inenting met een pertussis bevattend vaccin. Onder deze omstandigheden dient vaccinatie tegen pertussis te worden gestopt en moet de vaccinatieuur worden voortgezet met difterie-tetanus-, hepatitis-B-, polio- en Hib-vaccins.

Net als bij andere vaccins dient de toediening van Infanrix hexa te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie is geen contra-indicatie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een controle van de medische geschiedenis (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijk optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek.

Indien bekend is dat één van de volgende verschijnselen opgetreden is in tijdsrelatie tot ontvangst van een pertussis-bevattend vaccin, dient de beslissing om volgende doses te geven met pertussis-bevattende vaccins zorgvuldig te worden overwogen:

- Temperatuur van  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
- Collaps of een op shock gelijkende 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 die optreden binnen 3 dagen na vaccinatie.

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

Zoals bij elke vaccinatie dienen de risico's en voordelen van immunisatie met Infanrix hexa of uitstel van deze vaccinatie zorgvuldig te worden afgewogen bij een zuigeling of kind dat lijdt aan een nieuwe, ernstige neurologische afwijking of progressie daarvan.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient te allen tijde adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Infanrix hexa dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening bij deze personen.

Infanrix hexa mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Infanrix hexa voorkomt geen ziekte veroorzaakt door pathogenen anders dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis-B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Desondanks kan worden verwacht dat hepatitis-D door immunisatie zal worden voorkomen aangezien hepatitis-D (veroorzaakt door het delta serotype) niet voorkomt bij afwezigheid van een hepatitis-B-infectie.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

Een anamnese met convulsies, een familiegeschiedenis met convulsies of een familiegeschiedenis met wiegendood (SIDS) vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van Infanrix hexa. Gevaccineerden met een geschiedenis van convulsies die met koorts gepaard gaan, dienen nauwlettend gevolgd te worden omdat zulke bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen plaatsvinden.

HIV-infectie wordt niet als contra-indicatie beschouwd. De verwachte immunologische respons kan uitblijven na vaccinatie van immunogecompromitteerde patiënten.

Aangezien het Hib capsulair polysaccharide-antigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan een positieve urinetest binnen 1-2 weken na vaccinatie worden waargenomen. Andere tests moeten worden uitgevoerd ter bevestiging van een Hib-infectie gedurende deze periode.

Wanneer Infanrix hexa gelijktijdig wordt toegediend met Prevenar (pneumokokkensacchariden-geconjugerd-vaccin) dient de behandelende arts zich ervan bewust te zijn dat gegevens van klinische studies erop wijzen dat het aantal koortsreacties hoger was vergeleken met het aantal bij toediening

van Infanrix hexa alleen. Deze reacties waren merendeels matig (tot en met 39°C) en van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.8).

Koortsbestrijdende behandeling dient te worden ingezet volgens de lokale richtlijnen.

Beperkte gegevens over 169 premature kinderen lijken erop te wijzen dat Infanrix hexa aan premature kinderen kan worden gegeven. Er kan echter een lagere immunorespons worden waargenomen en de mate van klinische bescherming blijft onbekend.

Het potentiële risico op apnoe en de behoefte om de respiratoire functies gedurende 48-72 uur te monitoren dient in beschouwing te worden genomen in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese. Aangezien het profijt van vaccineren in deze groep kinderen groot is, dient de vaccinatie niet onthouden of uitgesteld te worden.

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

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid na gelijktijdige toediening van Infanrix hexa en bof-mazelen-rode hond-vaccin om een aanbeveling te kunnen doen.

Gegevens betreffende de gelijktijdige toediening van Infanrix hexa met Prevenar (pneumokokkensacchariden-geconjugeerd-vaccin, geadsorbeerd) toonden geen klinisch relevante interferentie aan voor wat betreft de antilichaamrespons op elk van de individuele antigenen na een primaire vaccinatie van 3 doses.

Net als met andere vaccins kan worden verwacht dat bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ontvangen geen adequate respons wordt bereikt.

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

Daar Infanrix hexa niet bestemd is voor gebruik bij volwassenen, zijn afdoende gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding en afdoende voortplantingsstudies bij dieren niet beschikbaar.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische studies

Het veiligheidsprofiel hieronder is gebaseerd op gegevens over meer dan 16.000 personen.

Zoals waargenomen voor DTPa en DTPa-bevattende combinaties werd er na boostervaccinatie een toename in lokale reactogeniciteit en koorts gemeld met Infanrix hexa versus de primaire kuur.

- Klinische studies bij co-administratie

In klinische studies waarin sommige gevaccineerden Infanrix hexa gelijktijdig met Prevenar als booster (vierde) dosis van beide vaccins kregen toegediend, werd er een koorts van 38°C of hoger gerapporteerd bij 43,4% van de doses in kinderen die Prevenar en Infanrix hexa gelijktijdig kregen, vergeleken met 30,5% van de doses in kinderen die alleen het hexavalente vaccin ontvingen. Koorts van meer dan 39,5°C werd gezien bij 2,6% en 1,5% van de doses bij kinderen die respectievelijk Infanrix hexa met en Infanrix hexa zonder Prevenar ontvingen (zie rubriek 4.4). De incidentie van koorts na gelijktijdige toediening van de twee vaccins in de primaire kuur was lager dan werd waargenomen na een booster dosis.

- Gerangschikt overzicht van bijwerkingen (klinische studies)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties per dosis zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: ( $\geq 1/10$ )  
Vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )  
Soms: ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )  
Zelden: ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )  
Zeer zelden: ( $< 1/10.000$ )

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verlies van eetlust

#### Psychische stoornissen

Zeer vaak: abnormaal huilen, prikkelbaarheid, rusteloosheid

Vaak: nervositeit

#### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: somnolentie

Zeer zelden: convulsies (met of zonder koorts)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hoesten

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: diarree, braken

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: rash

Zeer zelden: dermatitis

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , lokale zwelling op de injectieplaats ( $\leq 50\text{ mm}$ ), vermoeidheid, pijn, roodheid

Vaak: koorts  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ , injectieplaatsreacties zoals verharding van toedieningsplaats, lokale zwelling op de plaats van injectie ( $> 50\text{ mm}$ )\*

Soms: diffuse zwelling van het geïnjecteerde ledemaat, waarbij soms het nabijgelegen gewricht ook betrokken is\*

- Postmarketings surveillance:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reacties, anafylactoïde reacties (waaronder urticaria), allergische reacties (waaronder pruritus)

#### Zenuwstelselaandoeningen

Collaps of een toestand die lijkt op shock (hypotone-hyporesponsieve episode)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Apnoe [zie rubriek 4.4 voor apnoe bij zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28$  weken zwangerschap)]

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Angio-oedeem

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwelling van de gehele geïnjecteerde ledemaat\*, uitgebreide zwellingsreacties, verharding van toedieningsplaats, vesikels op toedieningsplaats

\* Kinderen die voorbehandeld zijn met acellulaire pertussisvaccins krijgen eerder zwellingreacties na boostertoediening dan kinderen die voorbehandeld zijn met hele-cel-vaccins. Deze reacties verdwijnen na gemiddeld 4 dagen.

- Ervaring met hepatitis-B-vaccin:

In zeer zeldzame gevallen zijn paralyse, neuropathie, Guillain-Barré syndroom, encefalopathie, encefalitis en meningitis gemeld. Het causale verband met het vaccin is niet vastgesteld. Trombocytopenie is zeer zelden gerapporteerd bij het hepatitis-B-vaccin.

### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC code: J07CA09.

Behaalde resultaten in klinische studies voor elk van de componenten worden in onderstaande tabellen weergegeven:

#### **Percentage van personen met antistof titer $\geq$ assay cut -off een maand na primaire vaccinatie met Infanrix hexa**

Antistoffen (cut-off)	Twee doses	Drie doses			
	3-5 maanden N= 530	2-3-4 maanden N= 196	2-4-6 maanden N= 1.693	3-4-5 maanden N= 1.055	6-10-14 weken N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-difterie</b> (0,1 IE/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 EL.E/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.E/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.E/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mIE/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 verdunning) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 verdunning) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7

<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 verdunning) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = aantal personen

\* in een subgroep van kinderen waarin hepatitis B vaccin bij geboorte niet is toegediend, had 77,7% van de personen een anti-HB titer  $\geq 10$  mIE/ml

† cut-off geaccepteerd als indicatie van bescherming

#### Percentage personen met antistoftiter $\geq$ assay cut -off een maand na boostervaccinatie met Infanrix hexa

Antistof (cut-off)	Booster vaccinatie op leeftijd van 11 maanden volgend op primair schema 3-5 maanden N=532	Booster vaccinatie gedurende het tweede levensjaar volgend op drie doses primair schema N= 2.009
	%	%
<b>Anti-difterie</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 EL.E/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.E/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.E/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mIE/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 verdunning) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 verdunning) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 verdunning) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = aantal personen

† cut-off geaccepteerd als indicatie van bescherming

Aangezien de immuunrespons op pertussis antigenen volgend op Infanrix hexa toediening equivalent is aan dat van Infanrix, is de verwachting dat de beschermende effectiviteit van de twee vaccins gelijkwaardig is.

De klinische bescherming van de pertussiscomponent in Infanrix, tegen de door de WHO gedefinieerde typische pertussis ( $\geq 21$  dagen van krampachtig hoesten) werd aangetoond in:

- een prospectief geblindeerd onderzoek uitgevoerd in Duitsland (3, 4 en 5-maanden schema) naar contacten binnen huishoudens. Gebaseerd op gegevens, verzameld uit secundaire contacten binnen huishoudens, met een typisch indexgeval van pertussis, was de beschermende werkzaamheid van het vaccin 88,7%.
- een effectiviteitsstudie, gesponsord door de NIH, uitgevoerd in Italië (2, 4 en 6-maanden schema). De werkzaamheid van het vaccin bleek 84% te zijn. Tijdens een follow-up van dezelfde



onderzoeksgroep werd de werkzaamheid bevestigd tot 60 maanden na voltooiing van de primaire vaccinatie zonder toediening van een boosterdosering tegen pertussis.

Resultaten van lange termijn follow-up in Zweden demonstreren dat acellulaire pertussis vaccins effectief zijn bij kinderen wanneer ze volgens het 3 en 5 maanden primaire schema worden toegediend, met een boosterdosering toegediend na ongeveer 12 maanden. Desondanks tonen data aan dat bescherming tegen pertussis op 7-8 jarige leeftijd kan dalen met dit 3-5-12 maanden schema. Dit suggereert dat een tweede boosterdosering met pertussis vaccin is gerechtvaardigd bij kinderen van 5-7 jaar die eerder zijn gevaccineerd volgens het desbetreffende schema.

Het is aangetoond dat beschermende antistoffen tegen hepatitis-B minimaal 3,5 jaar aanwezig zijn bij meer dan 90% van de kinderen die vier doses Infanrix hexa toegediend hebben gekregen. Antistof hoeveelheden waren niet verschillend van hetgeen in een parallel cohort is geobserveerd waarbij 4 doses van monovalent hepatitis-B-vaccin zijn toegediend.

De werkzaamheid van de Hib-component in Infanrix hexa is onderzocht middels een uitgebreide postmarketing-surveillancestudie, uitgevoerd in Duitsland. Gedurende een zevenjarige follow-upperiode was de werkzaamheid van de Hib componenten in twee hexavalente vaccins, waaronder Infanrix hexa, 89,6% voor een volledig primair schema en 100% voor een volledig primair schema plus boosterdosering (onafhankelijk van het Hib-vaccin gebruikt voor priming).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is voor vaccins niet vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens brengen geen speciaal gevaar aan het licht voor mensen. Dit is gebaseerd op conventionele studies naar veiligheid, specifieke toxiciteit, toxiciteit na herhaalde dosering en verenigbaarheid van bestanddelen.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hib poeder:

Watervrij lactose

DTPa-HBV-IPV-suspensie:

Natriumchloride (NaCl)

Medium 199 dat hoofdzakelijk aminozuren, mineraalzouten en vitamines bevat

Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De stabiliteit is echter gedurende 8 uur na reconstitutie bij 21°C aangetoond.

#### **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.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butyl).

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met plunjerstop (butyl).

Verpakkingsgrootten van 1, 10, 20 en 50 met of zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Tijdens opslag kan een wit neerslag en helder supernatant worden waargenomen in de voorgevulde spuit die de DTPa-HBV-IPV-oplossing bevat. Dit is geen teken van bederf.

De voorgevulde injectiespuit dient goed te worden geschud teneinde een homogene, troebele, witte suspensie te verkrijgen.

De DTPa-HBV-IPV-suspensie dient visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van fysiek uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi de spuit dan weg.

Het vaccin wordt gereconstitueerd door de gehele inhoud van de voorgevulde spuit toe te voegen aan de injectieflacon die het Hib-poeder bevat. Na de toevoeging van de DTPa-HBV-IPV-suspensie aan het Hib-poeder, dient het mengsel goed te worden geschud totdat het poeder geheel is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een iets troebeler suspensie dan de vloeibare component alleen. Dit is normaal en heeft geen invloed op de werking van het vaccin. Als er een andere variatie wordt waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

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

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

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

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

EU/1/00/152/001  
EU/1/00/152/002  
EU/1/00/152/003  
EU/1/00/152/004

EU/1/00/152/005  
EU/1/00/152/006  
EU/1/00/152/007  
EU/1/00/152/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2000  
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 23 oktober 2010

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infanrix hexa, poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.

Difterie (D), tetanus (T), pertussis (acellulair, component) (Pa), hepatitis-B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (geïnactiveerd) (IPV) en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Difterietoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 30 Internationale Eenheden (IE)
Tetanustoxoïd <sup>1</sup>	niet minder dan 40 Internationale Eenheden (IE)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussistoxoïd <sup>1</sup>	25 microgram
Filamenteus Hemagglutinine <sup>1</sup>	25 microgram
Pertactine <sup>1</sup>	8 microgram
Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen <sup>2,3</sup>	10 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)	
type 1 (Mahoney stam) <sup>4</sup>	40 D-antigeen-eenheden
type 2 (MEF-1 stam) <sup>4</sup>	8 D-antigeen-eenheden
type 3 (Saukett stam) <sup>4</sup>	32 D-antigeen-eenheden
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide (polyribosylribitol fosfaat) <sup>3</sup>	10 microgram
geconjugeerd aan tetanustoxoïd als dragereiwit	ongeveer 25 microgram

<sup>1</sup> geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) middels recombinante DNA-technologie

<sup>3</sup> geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup> geproduceerd in VERO cellen

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.

De difterie-, tetanus-, acellulair pertussis-, hepatitis-B-, geïnactiveerd poliomyelitis- (DTPa-HBV-IPV) component is een troebele, witte suspensie.

De gevriesdroogde *Haemophilus influenzae* type b (Hib)-component is een wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Infanrix hexa is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis-B, poliomyelitis en ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Dosering*

Primaire vaccinatie:

Het primaire vaccinatieschema bestaat uit drie doses à 0,5 ml (zoals op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden; 3, 4 en 5 maanden; 2, 4 en 6 maanden) of twee doses (zoals op de leeftijd van 3 en 5 maanden). Er dient een interval van tenminste 1 maand in acht te worden genomen tussen de doses. Het EPI (“Expanded Program on Immunisation”)-schema (op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken) mag alleen worden gebruikt als bij de geboorte een dosis hepatitis-B-vaccin is gegeven.

Lokaal vastgestelde immuunprofylactische maatregelen tegen hepatitis-B dienen te worden gehandhaafd.

Daar waar een dosis hepatitis-B-vaccin bij de geboorte is gegeven, kan Infanrix hexa vanaf de leeftijd van 6 weken worden gebruikt ter vervanging van aanvullende doseringen hepatitis-B-vaccin. In het geval dat vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis-B is vereist, dient monovalent hepatitis-B-vaccin te worden gebruikt.

#### Boostervaccinatie:

Na een vaccinatie met 2 doses Infanrix hexa (bijv. op de leeftijd van 3 en 5 maanden) dient een boosterdosering te worden gegeven ten minste 6 maanden na de laatste dosering van de primaire kuur, bij voorkeur tussen de leeftijd van 11 en 13 maanden.

Na vaccinatie met 3 doses Infanrix hexa (bijv. op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden; 3, 4 en 5 maanden; 2, 4 en 6 maanden) dient een boosterdosering te worden gegeven ten minste 6 maanden na de laatste dosering van de primaire kuur, bij voorkeur voor de leeftijd van 18 maanden.

Boosterdoses dienen gegeven te worden volgens de officiële aanbevelingen, maar er dient minimaal een dosis Hib geconjugeerd vaccin toegediend te worden.

Infanrix hexa kan als booster worden overwogen indien de samenstelling in lijn is met de officiële aanbevelingen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Infanrix hexa bij kinderen ouder dan 36 maanden is niet vastgesteld.

Geen gegevens beschikbaar.

#### *Wijze van toediening*

Infanrix hexa is bestemd voor diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur op verschillende plaatsen bij opeenvolgende injecties.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of voor neomycine en polymyxine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van difterie-, tetanus-, pertussis-, hepatitis-B-, polio- of Hib-vaccins.

Infanrix hexa is gecontra-indiceerd als de zuigeling een encefalopathie doormaakte met onbekende oorzaak die binnen 7 dagen optrad na eerdere inenting met een pertussis bevattend vaccin. Onder deze omstandigheden dient vaccinatie tegen pertussis te worden gestopt en moet de vaccinatieluur worden voortgezet met difterie-tetanus-, hepatitis-B-, polio- en Hib-vaccins.

Net als bij andere vaccins dient de toediening van Infanrix hexa te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie is geen contra-indicatie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een controle van de medische geschiedenis (vooral met betrekking tot eerdere vaccinatie en het mogelijk optreden van bijwerkingen) en een klinisch onderzoek.

Indien bekend is dat één van de volgende verschijnselen opgetreden is in tijdsrelatie tot ontvangst van een pertussis-bevattend vaccin, dient de beslissing om volgende doses te geven met pertussis-bevattende vaccins zorgvuldig te worden overwogen:

- Temperatuur van  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
- Collaps of een op shock gelijkende 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 die optreden binnen 3 dagen na vaccinatie.

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

Zoals bij elke vaccinatie dienen de risico's en voordelen van immunisatie met Infanrix hexa of uitstel van deze vaccinatie zorgvuldig te worden afgewogen bij een zuigeling of kind dat lijdt aan een nieuwe, ernstige neurologische afwijking of progressie daarvan.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient te allen tijde adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Infanrix hexa dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening bij deze personen.

Infanrix hexa mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend.

Infanrix hexa voorkomt geen ziekte veroorzaakt door andere pathogenen dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis-B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Desondanks kan worden verwacht dat hepatitis-D door immunisatie zal worden voorkomen aangezien hepatitis-D (veroorzaakt door het delta serotype) niet voorkomt bij afwezigheid van een hepatitis-B-infectie.

Zoals bij alle vaccins, is het mogelijk dat niet bij alle gevaccineerde personen een beschermende immuunrespons wordt opgewekt (zie rubriek 5.1).

Een anamnese met koortsconvulsies, een familiegeschiedenis met convulsies of een familiegeschiedenis met wiegendood (SIDS) vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van Infanrix hexa. Gevaccineerden met een geschiedenis van koortsconvulsies dienen nauwlettend gevolgd te worden omdat zulke bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen plaatsvinden.

HIV-infectie wordt niet als contra-indicatie beschouwd. De verwachte immunologische respons kan uitblijven na vaccinatie van immunogecompromitteerde patiënten.

Aangezien het Hib capsulair polysaccharideantigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan een positieve urinetest binnen 1-2 weken na vaccinatie worden waargenomen. Andere tests moeten worden uitgevoerd ter bevestiging van een Hib-infectie gedurende deze periode.

Wanneer Infanrix hexa gelijktijdig wordt toegediend met Prevenar (pneumokokkensaccharidenconjugaatvaccin) dient de behandelende arts zich ervan bewust te zijn dat gegevens van klinische studies erop wijzen dat het aantal koortsreacties hoger was vergeleken met het

aantal bij toediening van Infanrix hexa alleen. Deze reacties waren merendeels matig (tot en met 39°C) en van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.8).

Koortsbestrijdende behandeling dient te worden ingezet volgens de lokale richtlijnen.

Beperkte gegevens over 169 premature kinderen lijken erop te wijzen dat Infanrix hexa aan premature kinderen kan worden gegeven. Er kan echter een lagere immunorespons worden waargenomen en de mate van klinische bescherming blijft onbekend.

Het potentiële risico op apnoe en de behoefte om de respiratoire functies gedurende 48-72 uur te monitoren dient in beschouwing te worden genomen in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese. Aangezien het profijt van vaccineren in deze groep kinderen groot is, dient de vaccinatie niet onthouden of uitgesteld te worden.

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

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid na gelijktijdige toediening van Infanrix hexa en bof-mazelen-rubella-vaccin om een aanbeveling te kunnen doen.

Gegevens betreffende de gelijktijdige toediening van Infanrix hexa met Prevenar (pneumokokkensaccharidenconjugaatvaccin, geadsorbeerd) toonden geen klinisch relevante interferentie aan voor wat betreft de antilichaamrespons op elk van de individuele antigenen na een primaire vaccinatie van 3 doses.

Net als met andere vaccins kan worden verwacht dat bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan geen adequate respons wordt bereikt.

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

Daar Infanrix hexa niet bestemd is voor gebruik bij volwassenen, zijn afdoende gegevens bij de mens over gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding en afdoende voortplantingsstudies bij dieren niet beschikbaar.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische studies

Het veiligheidsprofiel hieronder is gebaseerd op gegevens over meer dan 16.000 personen.

Zoals waargenomen voor DTPa en DTPa-bevattende combinaties werd er na boostervaccinatie een toename in lokale reactogeniciteit en koorts gemeld met Infanrix hexa versus de primaire kuur.

- Klinische studies bij co-administratie

In klinische studies waarin sommige gevaccineerden Infanrix hexa gelijktijdig met Prevenar als booster (vierde) dosis van beide vaccins kregen toegediend, werd koorts van 38,0°C of hoger gerapporteerd bij 43,4% van de doses in kinderen die Prevenar en Infanrix hexa gelijktijdig kregen, vergeleken met 30,5% van de doses in kinderen die alleen het hexavalente vaccin ontvingen. Koorts van meer dan 39,5°C werd gezien bij 2,6% en 1,5% van de doses bij kinderen die respectievelijk Infanrix hexa met en Infanrix hexa zonder Prevenar ontvingen (zie rubriek 4.4). De incidentie van koorts na gelijktijdige toediening van de twee vaccins in de primaire kuur was lager dan werd waargenomen na een boosterdosis.

- Gerangschikt overzicht van bijwerkingen (klinische studies)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties per dosis zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: ( $\geq 1/10$ )  
Vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )  
Soms: ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )  
Zelden: ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )  
Zeer zelden: ( $< 1/10.000$ )

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verlies van eetlust

#### Psychische stoornissen

Zeer vaak: abnormaal huilen, prikkelbaarheid, rusteloosheid

Vaak: nervositeit

#### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: somnolentie

Zeer zelden: convulsies (met of zonder koorts)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hoesten

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, braken

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag

Zeer zelden: dermatitis

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , lokale zwelling op de injectieplaats ( $\leq 50\text{ mm}$ ), vermoeidheid, pijn, roodheid

Vaak: koorts  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ , injectieplaatsreacties zoals verharding van toedieningsplaats, lokale zwelling op de plaats van injectie ( $> 50\text{ mm}$ )\*

Soms: diffuse zwelling van het geïnjecteerde ledemaat, waarbij soms het nabijgelegen gewricht ook betrokken is\*

- Postmarketings surveillance:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Lymfadenopathie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reacties, anafylactoïde reacties (waaronder urticaria), allergische reacties (waaronder pruritus)

#### Zenuwstelselaandoeningen

Collaps of een toestand die lijkt op shock (hypotone-hyporesponsieve episode)

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Apnoe [zie rubriek 4.4 voor apnoe bij zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28$  weken zwangerschap)]

#### Huid- en onderhuidaandoeningen



Angio-oedeem

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwelling van de gehele geïnjecteerde ledemaat\*, uitgebreide zwellingsreacties, verharding van toedieningsplaats, vesikels op toedieningsplaats

\* Kinderen die voorbehandeld zijn met acellulaire pertussisvaccins krijgen eerder zwellingreacties na boostertoediening dan kinderen die voorbehandeld zijn met hele-cel-vaccins. Deze reacties verdwijnen na gemiddeld 4 dagen.

- Ervaring met hepatitis-B-vaccin:

In zeer zeldzame gevallen zijn paralyse, neuropathie, Guillain-Barrésyndroom, encefalopathie, encefalitis en meningitis gemeld. Het causale verband met het vaccin is niet vastgesteld. Trombocytopenie is zeer zelden gerapporteerd bij het hepatitis-B-vaccin.

### 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC code: J07CA09.

Behaalde resultaten in klinische studies voor elk van de componenten worden in onderstaande tabellen weergegeven:

#### **Percentage van personen met antistof titer $\geq$ assay cut -off een maand na primaire vaccinatie met Infanrix hexa**

Antistoffen (cut-off)	Twee doses	Drie doses			
	3-5 maanden N= 530	2-3-4 maanden N= 196	2-4-6 maanden N= 1.693	3-4-5 maanden N= 1.055	6-10-14 weken N= 265
	%	%	%	%	%
<b>Anti-difterie</b> (0,1 IE/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-PT</b> (5 EL.E/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.E/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.E/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mIE/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 verdunning) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 verdunning) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7

<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 verdunning) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = aantal personen

\* in een subgroep van zuigelingen waarin hepatitis-B-vaccin bij geboorte niet is toegediend, had 77,7% van de personen een anti-HB titer  $\geq 10$  mIE/ml

† cut-off geaccepteerd als indicatie van bescherming

### Percentage personen met antistoftiter $\geq$ assay cut-off een maand na boostervaccinatie met Infanrix hexa

Antistof (cut-off)	Boostervaccinatie op leeftijd van 11 maanden volgend op primair schema 3-5 maanden N=532	Boostervaccinatie gedurende het tweede levensjaar volgend op drie doses primair schema N= 2.009
	%	%
<b>Anti-difterie</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tetanus</b> (0,1 IE/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 EL.E/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 EL.E/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 EL.E/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mIE/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 verdunning) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 verdunning) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 verdunning) †	99,2	99,9
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = aantal personen

† cut-off geaccepteerd als indicatie van bescherming

Aangezien de immunrespons op pertussisantigenen volgend op Infanrix hexa toediening equivalent is aan dat van Infanrix, is de verwachting dat de beschermende werkzaamheid van de twee vaccins gelijkwaardig is.

De klinische bescherming van de pertussiscomponent in Infanrix, tegen de door de WHO gedefinieerde typische pertussis ( $\geq 21$  dagen van paroxismaal hoesten) werd aangetoond in:

- een prospectief geblindeerd onderzoek uitgevoerd in Duitsland (3, 4 en 5-maanden schema) naar contacten binnen huishoudens. Gebaseerd op gegevens, verzameld uit secundaire contacten binnen huishoudens, met een typisch indexgeval van pertussis, was de beschermende werkzaamheid van het vaccin 88,7%.
- een effectiviteitsstudie, gesponsord door de NIH, uitgevoerd in Italië (2, 4 en 6-maanden schema). De werkzaamheid van het vaccin bleek 84% te zijn. Tijdens een follow-up van dezelfde

onderzoeksgroep werd de werkzaamheid bevestigd tot 60 maanden na voltooiing van de primaire vaccinatie zonder toediening van een booster dosis tegen pertussis.

Resultaten van langetermijnfollow-up in Zweden tonen aan dat acellulaire pertussisvaccins werkzaam zijn bij kinderen wanneer ze volgens het 3 en 5 maanden primaire schema worden toegediend, met een booster dosis toegediend na ongeveer 12 maanden. Desondanks tonen data aan dat bescherming tegen pertussis op 7- tot 8-jarige leeftijd kan dalen met dit 3-5-12 maanden schema. Dit suggereert dat een tweede booster dosis met pertussisvaccin gerechtvaardigd is bij kinderen van 5-7 jaar die eerder zijn gevaccineerd volgens het desbetreffende schema.

Het is aangetoond dat beschermende antistoffen tegen hepatitis-B minimaal 3,5 jaar aanwezig zijn bij meer dan 90% van de kinderen die vier doses Infanrix hexa toegediend hebben gekregen. Antistofconcentraties waren niet verschillend van hetgeen in een parallel cohort is geobserveerd waarbij 4 doses van monovalent hepatitis-B-vaccin zijn toegediend.

De werkzaamheid van de Hib-component in Infanrix hexa is onderzocht middels een uitgebreide postmarketing-surveillance studie, uitgevoerd in Duitsland. Gedurende een zevenjarige follow-up periode was de werkzaamheid van de Hib-componenten in twee hexavalente vaccins, waaronder Infanrix hexa, 89,6% voor een volledig primair schema en 100% voor een volledig primair schema plus booster dosis (onafhankelijk van het Hib-vaccin gebruikt voor priming).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is voor vaccins niet vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens brengen geen speciaal gevaar aan het licht voor mensen. Dit is gebaseerd op conventionele studies naar veiligheid, specifieke toxiciteit, toxiciteit na herhaalde dosering en verenigbaarheid van bestanddelen.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hib poeder:

Watervrij lactose

DTPa-HBV-IPV-suspensie:

Natriumchloride (NaCl)

Medium 199 dat hoofdzakelijk aminozuren, mineraalzouten en vitamines bevat

Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. De stabiliteit is echter gedurende 8 uur na reconstitutie bij 21°C aangetoond.

#### **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.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butyl).

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met plunjerstop (butyl).

Verpakkingsgrootten van 1 en 50.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Tijdens opslag kan een wit neerslag en helder supernatant worden waargenomen in de injectieflacon die de DTPa-HBV-IPV-oplossing bevat. Dit is geen teken van bederf.

De DTPa-HBV-IPV-suspensie moet goed worden geschud teneinde een homogene, troebele, witte suspensie te verkrijgen en moet visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of afwijkend uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

Het vaccin wordt gereconstitueerd door de gehele inhoud van de injectieflacon door middel van een spuit toe te voegen aan de injectieflacon die het Hib-poeder bevat. Na de toevoeging van de DTPa-HBV-IPV-suspensie aan het poeder, dient het mengsel goed te worden geschud totdat het poeder geheel is opgelost.

Het gereconstitueerde vaccin is een iets troebeler suspensie dan de vloeibare component alleen. Dit is normaal en heeft geen invloed op de werking van het vaccin. Als er een andere variatie wordt waargenomen, gooi het vaccin dan weg.

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

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

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

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

EU/1/00/152/019  
EU/1/00/152/020

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2000

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 23 oktober 2010

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.