

**Deel IB1**

Samenvatting van de productkenmerken van:

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infanrix-IPV+Hib – poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.
Difterie, tetanus, acellulair pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis en geconjugeerd geadsorbeerd *Haemophilus influenzae* type b vaccin.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**Na reconstitutie, 1 dosis (0,5 ml) :**

Difterie toxoïd*	≥ 30 IE
Tetanus toxoïd*	≥ 40 IE
Pertussis antigenen	
Pertussis toxoïde*	25 microgram
Filamenteus Haemagglutinine*	25 microgram
Pertactin*	8 microgram
Geïnactiveerd poliovirus	
type 1	40 D-antigeen eenheden
type 2	8 D-antigeen eenheden
type 3	32 D-antigeen eenheden
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide**	10 microgram
Geconjugeerd aan tetanus toxoïde	20-40 microgram
* geadsorbeerd aan gehydriseerd aluminiumoxide	Totaal: 0,95 milligram
** geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat	Totaal: 1,45 milligram

Voor excipientia, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en suspensie voor suspensie voor injectie.
De difterie, tetanus, acellulair pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis DTPa-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-IPV+Hib is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis en ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b.

4.2 Dosering en wijze van toedieningDoseringPrimaire vaccinatie:

Het primaire vaccinatieschema (zoals 2, 3, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden; 3, 5, 11 of 12 maanden) bestaat uit drie doses à 0,5 ml. Er dient een interval van tenminste 1 maand in acht te worden genomen tussen de doses.

Boostervaccinatie:

De toediening van de booster dosis dient op officiële aanbevelingen te zijn gebaseerd. Infanrix-IPV+Hib kan worden gebruikt als booster dosis op voorwaarde dat de zuigeling een volledige primaire vaccinatiekuur heeft ontvangen met alle antigenen waar Infanrix-IPV+Hib uit bestaat, ongeacht of deze werden toegediend als monovalent of als gecombineerde vaccins.

Andere combinaties van antigenen die na primaire vaccinatie met Infanrix-IPV+Hib als boosterdosering kunnen worden gebruikt zijn: difterie, tetanus, acellulair pertussis (DTPa), difterie, tetanus, acellulair pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa/Hib), difterie, tetanus, acellulair pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV/Hib).

Wijze van toediening

Infanrix-IPV+Hib is bestemd voor diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur op verschillende plaatsen bij opeenvolgende injecties.

4.3 Contra-indicaties

Infanrix-IPV+Hib dient niet te worden toegediend aan personen met bekende overgevoeligheid na eerdere toediening van difterie, tetanus, pertussis, polio of Hib-vaccins of voor één van de bestanddelen van het vaccin (zie 6.1).

Infanrix-IPV+Hib is gecontraïndiceerd 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 vaccinatietraject worden voortgezet met difterie-tetanus, polio en Hib vaccins.

Net als bij andere vaccins dient de toediening van Infanrix-IPV+Hib 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 meer dan 40,0°C binnen 48 uur, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak.
- Collaps of een op shock gelijkende toestand (hypotoon-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie.
- Aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende meer dan 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 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-IPV+Hib dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding op kan treden na intramusculaire toediening bij deze personen.

Infanrix-IPV+Hib mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

Infanrix-IPV+Hib bevat sporen neomycine en polymyxine B. Het vaccin dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij personen met bekende overgevoeligheid voor een van deze antibiotica.

De Hib-component van het vaccin beschermt niet tegen ziekten te wijten aan andere capsulaire serotypes dan type b van *Haemophilus influenzae* of tegen meningitis veroorzaakt door andere organismen.

Een familiegeschiedenis met convulsies die met koorts gepaard gaan vereisen speciale aandacht. Een familiegeschiedenis met convulsies of een familiegeschiedenis met wiegendood (SIDS) vormt geen contra-indicatie.

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

Uitscheiding van capsulair polysaccharide-antigeen in de urine is beschreven na ontvangst van Hib-vaccins en daardoor is het mogelijk dat antigeendetectie geen diagnostische waarde heeft bij vermoede Hib-aandoeningen binnen 1-2 weken na vaccinatie.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens met betrekking tot effectiviteit en veiligheid na gelijktijdige toediening van Infanrix-IPV+Hib en bof-mazelen-rode hond vaccin.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Daar Infanrix-IPV+Hib 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

Primaire vaccinatie:

Bijwerkingen na primaire vaccinatie met Infanrix-IPV+Hib zijn gerangschikt naar frequentie. Er werd geen toename gezien in de incidentie en ernst van deze bijwerkingen met volgende doses van de primaire vaccinatiekuur. In veel gevallen is causaal verband met het vaccin niet vastgesteld.

Zeer vaak (> 1/10)

Lokale reacties: pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats.

Systemische reacties: verminderde eetlust, koorts, sufheid, irriteerbaarheid.

Vaak (> 1/100, < 1/10)

Reactie op de injectieplaats, abnormaal huilen, rusteloosheid, virale infectie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, conjunctivitis, hoesten, braken, rhinitis.

Soms (>1/1000, <1/100)

Dermatitis, vermoeidheid, buikpijn, diarree, enteritis, gastro-enteritis, slaperigheid, infectie, middenoorontsteking, eczeem en obstipatie.

Zeer zelden (<1/10000)

Convulsies, allergische reacties.

Booster vaccinatie:

Bijwerkingen in dit onderzoek na boostervaccinatie met Infanrix-IPV+Hib werden geclassificeerd naar frequentie. In veel gevallen is een causaal verband met het vaccin niet vastgesteld.

Zeer vaak (> 1/10)

Lokale reacties: pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats.

Systemische reacties: verminderde eetlust, koorts meer dan 38 °C, sufheid, irriteerbaarheid.

Vaak (> 1/100, < 1/10)

Reactie op de injectieplaats, virale infectie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, conjunctivitis, hoesten, rhinitis, diarree, enteritis, gastro-enteritis, monoliasis, middenoorontsteking, faryngitis, dermatitis, rash.

Soms (>1/1000, <1/100)

Slapeloosheid, bronchospasmen, hoesten, laryngitis, stridor.

Tijdens post marketing surveillance zijn flauwvallen of shockachtige symptomen (hypotonisch-hyporesponsieve episode) en anafylactische reacties onregelmatig gemeld met andere DTPa-bevattende vaccins.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Gecombineerde bacteriële en virale vaccins, ATC code JO7CA.

De tetanus- en difterietoxoïden worden verkregen door middel van formaldehydebehandeling van gezuiverde *Corynebacterium diphtheriae* en *Clostridium tetani*-toxines. De acellulaire pertussis-vaccincomponenten worden verkregen door extractie en zuivering uit fase I *Bordetella pertussis*-culturen, gevolgd door irreversibele detoxificatie van het pertussistoxine door glutaraldehyde- en formaldehydebehandeling, en formaldehydebehandeling van filamenteus haemagglutinine en pertactin. Het difterietoxoïde, tetanustoxoïde en acellulaire pertussiscomponenten worden geadsorbeerd aan aluminiumzouten.

De drie poliovirussen worden gekweekt op een continue VERO-cel lijn, gezuiverd en geïnactiveerd met formaldehyde.

De DTPa-IPV componenten zijn in een zoutoplossing geformuleerd en bevatten fenoxoethanol.

Het Hib-polysaccharide wordt bereid uit Hib stam 20.752 en na activering met cyanogeenbromide en derivatisering met een adipinehydrazide-spacer gekoppeld aan tetanustoxoïd d.m.v. carbodiimide-condensatie. Na zuivering wordt het conjugaat geadsorbeerd aan aluminiumzout, en dan gelyophiliseerd in aanwezigheid van lactose als stabilisator.

Infanrix-IPV+Hib voldoet aan de eisen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor het vervaardigen van biologische substanties van difterie-, tetanus-, pertussis- en gecombineerde vaccins, van geïnactiveerde poliomyelitisvaccins en van Hib geconjugeerde vaccins.

Surveillance studies zijn gaande, deze zullen aanvullende informatie opleveren met betrekking tot duur van de bescherming.

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

– DTPa-component:

Immunologische gegevens :

Eén maand na de uit 3 doses bestaande primaire vaccinatiekuur had 98,5 tot 100% van de zuigelingen gevaccineerd met Infanrix-IPV+Hib antilichaamtiter van ten minste 0,1 IE/ml voor zowel tetanus als difterie.

Na toediening van een 4^e dosis Infanrix-IPV+Hib in het tweede levensjaar had 100% van de zuigelingen anti-lichaamtiter van ten minste 0,1 IE/ml voor zowel tetanus en difterie.

Eén maand na de uit 3 doses bestaande primaire vaccinatiekuur was de overall mate van respons op elk van de drie afzonderlijke pertussisantigenen (pertussis toxoïde, filamenteus haemagglutinine, pertactin) tussen respectievelijk 97,2 – 99,3%; 95,2 – 100% en 95,9 – 99,3%.

Na toediening van een 4^e dosis Infanrix-IPV+Hib in het tweede levensjaar, werd een boosterrespons gezien tegen de respectievelijke pertussisantigenen bij tenminste 97,2%; 94,1% en 100% van de gevaccineerde zuigelingen.

Aangezien de serologische correlatie voor bescherming tegen pertussis niet bestaat, berust de effectiviteit van de pertussiscomponent op dit moment op de hierna beschreven effectiviteitsstudies.

Beschermende effectiviteitsgegevens :

De klinische bescherming van de DTPa-component tegen WHO gedefinieerde typische pertussis (meer dan 21 dagen van krampachtig hoesten) werd aangetoond in:

- een prospectief geblindeerd onderzoek uitgevoerd in Duitsland (3, 4,5-maanden schema) naar contacten binnen huishoudens. Gebaseerd op gegevens verzameld uit secundaire contacten binnen huishoudens, met een typisch indexgeval van pertussis, was de beschermende effectiviteit van het vaccin 88,7%.

- een effectiviteitsstudie gesponsord door de NIH, uitgevoerd in Italië (2, 4, 6-maanden schema). De effectiviteit van het vaccin bleek 84% te zijn. Tijdens een follow-up van de zelfde onderzoeksgroep werd effectiviteit bevestigd tot 60 maanden na voltooiing van de primaire vaccinatie zonder toediening van een booster-dosis tegen pertussis.

– Geïnactiveerd poliovirus (IPV)-component:

Eén maand na de primaire vaccinatie was de mate van seroprotectie tegen elk van de drie serotypes (types 1, 2 en 3) respectievelijk 99,2 tot 100%; 94,5 tot 99,0% en 98,8 tot 100%.

Na toediening van de booster-dosis was tenminste 98,5%; 98,5% en 100% van de zuigelingen serumbeschermde tegen de drie respectievelijke serotypes.

– Hib-component:

Een maand na voltooiing van de primaire vaccinatiëkuur liep de Geometrische gemiddelde concentratie (GMC) van de antistoffen uiteen van 1,52 en 3,53 µg/ml, waarbij tussen de 93,5 en 100% van de personen een anti-lichaamtiter $\geq 0,15$ µg/ml bereikten.

Een maand na de booster-dosis die in het tweede levensjaar werd gegeven, varieerde de GMC van 19,1 tot 94,0 µg/ml waarbij 99,5 tot 100% van de personen een anti-lichaamtiter $\geq 0,15$ µg/ml bereikten.

Deze GMC's zijn lager met betrekking tot afzonderlijke toediening van de Hib component doch zij zijn niet verschillend met deze die door geregistreerde DTPa+Hib en DTPa-IPV+Hib vaccins worden opgewekt.

De humorale immuunrespons (gemeten naar serum anti-lichaamspiegels) wordt gecompliceerd door een cellulaire immuunrespons (of immunologisch geheugen) waarvan aangetoond dat het aanwezig is zo vroeg als vier maanden na voltooiing van de primaire vaccinatiëkuur met Infanrix-IPV+Hib. Gegevens uit veldstudies hebben aangetoond dat de effectiviteit van het Hib vaccin hoog blijft gedurende tenminste 6 jaar na primaire vaccinatie, ondanks lage anti-lichaamspiegels in het serum en zonder toediening van een booster-dosis. Het immunologisch geheugen is waarschijnlijk een belangrijk mechanisme resulterend in lange termijn bescherming tegen invasieve Hib-ziekte.

De effectiviteit van GlaxoSmithKline's Hib-component (wanneer gecombineerd met DTPa of DTPa-IPV) is onderzocht en blijft in onderzoek via een uitgebreide post marketing surveillance studie uitgevoerd in Duitsland. Gedurende een follow-up periode van 2 jaar was de effectiviteit van drie primaire doses met DTPa+Hib of DTPa-IPV+Hib 98,8%.

In een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek werd vastgesteld dat Infanrix-IPV+Hib minstens even immunogeen was als een DTPw-IPV+Hib-vaccin.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose, natriumchloride, 2-fenoxyethanol (preservatieve), aluminiumhydroxide (adjuvans) polysorbaat 80, formaldehyde, medium 199 (stabilizer), water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Infanrix-IPV+Hib dient niet met andere vaccins in dezelfde injectiespuit worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruik wordt aanbevolen. Echter, de stabiliteit gedurende 8 uur na reconstitutie bij +21 °C is aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij +2 °C - +8 °C. Niet invriezen.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren teneinde tegen licht te beschermen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in injectieflacon (Type I glas) met stop (butyl).

Suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit (Type I glas) (0,5 ml) met plunjerstoppen (butyl).

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking, en verwijdering

Tijdens opslag kan een wit neerslag en helder supernatans worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

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

De DTPa-IPV+Hib 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 inhoud van de injectiespuit toe te voegen aan de injectieflacon dat het Hib-poeder bevat. Na de toevoeging van het DTPa-IPV vaccin 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.

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

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
tel: 030 – 693 8100

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 22123

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

26 NOV. 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 NOV. 2002

