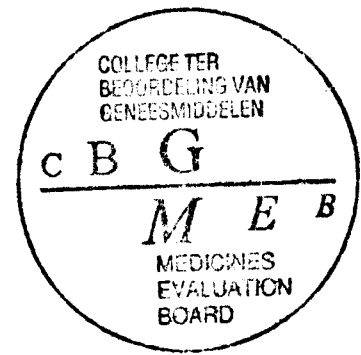


28 JUNI 2014



Deel IB1

Samenvatting van de productkenmerken van:

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infanrix-IPV suspensie voor injectie.
Difterie, tetanus, acellulair pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) :

Difterie toxoid*	≥ 30 IE
Tetanus toxoid*	≥ 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

* geadsorbeerd aan gehydriseerd aluminiumoxide

Totaal: 0,95 milligram

Voor excipientia, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

De difterie, tetanus, acellulair pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis DTPa-IPV component is een troebele witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infanrix-IPV is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire 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 boosterdosis dient op officiële aanbevelingen te zijn gebaseerd. Infanrix-IPV kan worden gebruikt als boosterdosis op voorwaarde dat de zuigeling een volledige primaire vaccinatiekuur heeft ontvangen met tenminste difterie, tetanus, pertussis (acellulair of hele cel) en poliomyelitis, ongeacht of deze werden toegediend als monovalent of als gecombineerde vaccins.

Andere combinaties van antigenen die na primaire vaccinatie met Infanrix-IPV als boosterdosis 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 is bestemd voor diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur op verschillende plaatsen bij opeenvolgende injecties.

4.3 Contra-indicaties

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

Infanrix-IPV 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 vaccinatiekuur worden voortgezet met difterie, tetanus en polio vaccins.

Net als bij andere vaccins dient de toediening van Infanrix-IPV 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 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 mag in geen geval intravasculair worden toegediend.

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

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 immuungecompromiteerde patiënten.

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 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 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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens studies met verschillende Infanrix preparaten. Wanneer een bijwerking ook werd gemeld in een studie specifiek met Infanrix-IPV dan is deze hieronder met een asterisk (*) gemarkeerd.

De frequenties zijn als volgt geclassificeerd: zeer vaak: $\geq 10\%$, vaak: $\geq 1\%$ en $< 10\%$, soms: $\geq 0.1\%$ en $< 1\%$, zeldzaam $\geq 0.01\%$ en $< 0.1\%$, zeer zeldzaam: $< 0.01\%$

Primaire vaccinatie:

Bijwerkingen na primaire vaccinatie met Infanrix-IPV 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, braken*, slaperigheid, infectie, middenoorontsteking, eczeem en obstipatie.

Zeer zelden (< 1/10000)

Convulsies, allergische reacties.

Booster vaccinatie:

Bijwerkingen in dit onderzoek na boostervaccinatie met Infanrix preparaten 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 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ *, sufheid, irriteerbaarheid.

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

Reactie op de injectieplaats, abnormaal huilen*, 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, braken*, 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.

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

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 :

In een in Estland uitgevoerde studie kregen 246 kinderen een primaire vaccinatie met Infanrix-IPV. Hiervan voltooiden 237 de volledige primaire vaccinatiekuur bestaande uit een enting op 3, 4.5, 6 maanden. Een boostervaccinatie werd ontvangen door 152 kinderen op twee-jarige leeftijd. Na primaire vaccinatie (n=237), voor hervaccinatie en na hervaccinatie, werden antilichaambepalingen gedaan voor alle van de antigenen van Infanrix-IPV. In de volgende tabel worden de geometrische gemiddelden van de opgenomen antilichaamtiter gegeven alsmede het percentage kinderen waarvan kan worden aangenomen dat het niveau van antilichamen bescherming biedt tegen het betreffende antigen:

Antilichaam	Na primaire vaccinatie	Voor hervaccinatie	Na hervaccinatie
Difterie (IU/ml)	1.83	0.19	3.148
% > 0,1 IU/ml	100	57.63	98.21
Tetanus (IU/ml)	3.73	0.33	7.64
% > 0,1 IU/ml	100	98.3	100
PT (EL.U/ml)	87.12	11.92	188.23
% > 5 EL.U/ml	100	62.71	100
FHA (EL.U/ml)	92.84	19.68	347.87
% > 5 EL.U/ml	100	94.91	100
Pert. 69kDa (EL.U/ml)	163.39	19.35	484.35
% > 5 EL.U/ml	100	96.61	100
Polio type 1	379.28	151.22	3144.5
% > 1:8	100	100	100
Polio type 2	436.45	219.25	2579.48
% > 1:8	100	100	100
Polio type 3	1146.73	356.4	4720.56
% > 1:8	100	100	100

Aangezien de serologische correlatie voor bescherming tegen pertussis niet bestaat, berust de effectiviteit van de pertussiscomponent op dit moment op de hierna beschreven effectiviteitsstudies. Het betreft hier de pertussiscomponent zoals gebruikt in alle Infanrix-preparaten.

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 boosterdosering tegen pertussis.

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 vaccinatietraject met Infanrix-IPV. In een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek werd vastgesteld dat Infanrix-IPV minstens even immunogeen was als een DTPw-IPV-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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Als het vaccin uit de koelkast is gehaald, is het gedurende 8 uur stabiel bij +21°C

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

Suspensie voor injectie in vials (Type I glas, 3 ml) met rubber stoppen (butyl): 1, 10 of 25
Suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit (Type I glas, 1 ml) met plunjerstoppen (bromobutyl) met of zonder naalde: 1, 10 of 25.

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 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.

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 28912

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

30 AUG. 2004

GOEDGEKEURD

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30 AUG. 2004

GOEDGEKEURD