

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infanrix-IPV, suspensie voor injectie
Difterie-(D), tetanus-(T), pertussis-(acellulair, component) (Pa) en poliomyelitis-(geïnactiveerd) (IPV) vaccin.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 Dosis (0,5 ml) bevat :

Difterietoxoïd ¹	niet minder dan 30 IE
Tetanustoxoïd ¹	niet minder dan 40 IE
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussis toxoïd ¹	25 microgram
Filamenteus Hemagglutinine ¹	25 microgram
Pertactine ¹	8 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd)	
type 1 (Mahoney stam) ²	40 D-antigeen eenheden
type 2 (MEF-1 stam) ²	8 D-antigeen eenheden
type 3 (Saukett stam) ²	32 D-antigeen eenheden

¹ geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (Al(OH)₃)

Totaal: 0,5 milligram Al³⁺

² geproduceerd in VERO-cellen

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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, 4 maanden; 3, 4, 5 maanden; 2, 4, 6 maanden; 3, 5, 11 of 12 maanden). Er dient een interval van ten minste 1 maand in acht te worden genomen tussen de doses.

Boostervaccinatie:

De toediening van de boosterdoesis dient op officiële aanbevelingen te zijn gebaseerd.

Infanrix-IPV kan worden gebruikt als boosterdosering op voorwaarde dat het kind een volledige primaire vaccinatiekuur heeft ontvangen met ten minste 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 boosterdosering kunnen worden gebruikt zijn: difterie, tetanus, acellulaire pertussis (DTPa); difterie, tetanus, acellulair pertussis, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa/Hib); difterie, tetanus, acellulaire pertussis, geïnactiveerd poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV/Hib).

Wijze van toediening

Infanrix-IPV is bestemd voor diepe intramusculaire injectie, in het anterolaterale deel van het dijbeen, bij voorkeur op verschillende plaatsen bij opeenvolgende injecties.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor (één van) de hulpstoffen van het vaccin. Overgevoeligheid na eerdere toediening van difterie-, tetanus-, pertussis- of geïnactiveerde polio-vaccins. Infanrix-IPV bevat sporen van neomycine, polymyxine en polysorbaat 80. Het vaccin dient niet te worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor één van deze bestanddelen.

Infanrix-IPV is gecontra-indiceerd als het kind 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 DTP-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 (rectaal) 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.

Het potentiële risico op apneu en de noodzaak van ademhalingscontrole gedurende 48-72 uur moet overwogen worden bij toediening van de primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap), vooral bij kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese.

Zoals bij alle vaccinaties moet het voordeel en het risico van immunisatie met Infanrix-IPV + Hib, of van het uitstellen hiervan, zorgvuldig worden afgewogen bij zuigelingen of kinderen die lijden aan een onlangs ontstane of verergerende ernstige neurologische aandoening.

Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet de vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Infanrix-IPV moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening bij deze personen.

Infanrix-IPV mag in geen geval intraveneus worden toegediend.

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

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

4.5 Interacties 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.

Als Infanrix-IPV tegelijkertijd met andere vaccins moet worden toegediend, moeten de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Aangezien 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

- **Klinisch onderzoek**

Het veiligheidsprofiel, zoals hieronder weergegeven, is gebaseerd op gegevens van meer dan 2.200 personen.

Zoals gezien bij DTPa en bij DTPa-bevattende combinaties, werd een verhoging van lokale reacties en koorts gerapporteerd na boostervaccinatie met Infanrix-IPV met betrekking tot het primaire verloop.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak $\geq 10\%$

Vaak $\geq 1\%$ en $< 10\%$

Soms $\geq 0,1\%$ en $< 1\%$,

Zelden $\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$
Zeer zelden $< 0,01\%$

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: lymfadenopathie¹

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: verminderde eetlust

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: nervositeit, abnormaal huilen, prikkelbaarheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: somnolentie, hoofdpijn¹ (leeftijd 6-13 jaar), suf voelen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: bronchitis², hoest²

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid¹, braken, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: allergische dermatitis

Zelden: urticaria, rash^{2,3}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: injectieplaatsreacties zoals pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats (≤ 50 mm), koorts ($\geq 38,0^\circ\text{C}$)

Vaak: lokale zwelling op de injectieplaats (> 50 mm)⁴, asthenie, malaise¹, injectieplaatsreacties waaronder induratie

Soms: diffuse zwelling van het geïnjecteerde ledemaat soms inclusief het aangrenzende gewricht⁴, koorts⁵ ($> 39,5^\circ\text{C}$),

• **Postmarketing surveillance**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie⁶

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische reacties, inclusief anafylactische² en anafylactoïde reacties

Zenuwstelselaandoeningen:

Collaps of een toestand die lijkt op shock, convulsies (met of zonder koorts) binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Apneu bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Pruritus, angioneurotisch oedeem², cellulitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zwelling van het gehele geïnjecteerde ledemaat⁴, blaasjes op de injectieplaats

¹ alleen met boostervaccinatie gerapporteerd

² gerapporteerd met DTPa-bevattende vaccins van GSK

³ zelden gerapporteerd met booster vaccinaties

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

⁵ vaak met boostervaccinatie gerapporteerd

⁶ gerapporteerd met D- en T-bevattende vaccins

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gemeld tijdens postmarketing surveillance. De gemelde bijwerkingen wijken niet af van de bijwerkingen gemeld met normale doseringen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gecombineerde bacteriële en virale vaccins, ATC-code J07CA02.

De tetanus- en difterietoxoïden worden verkregen door middel van formaldehydebehandeling van gezuiverde *Corynebacterium diphtheriae* en *Clostridium tetani*-toxines. De acellulaire pertussisvaccincomponenten 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 hemagglutinine en pertactine. Het difterietoxoïd, tetanustoxoïd en acellulaire pertussiscomponenten worden geadsorbeerd aan aluminiumzouten.

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

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

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 vaccinatieuur bestaande uit een enting op 3; 4,5 en 6 maanden. 152 kinderen kregen een boostervaccinatie op tweejarige 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 antigeen:

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

De humorale immuunrespons (gemeten naar serum antilichaamspiegels) wordt gecomplementeerd door een cellulaire immuunrespons (of immunologisch geheugen) waarvan aangetoond dat het aanwezig is zo vroeg als vier maanden na voltooiing van de primaire vaccinatiekuur 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 eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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
Medium 199 (hoofdzakelijk aminozuren, mineraalzouten en vitamines bevattend)
Water voor injectie

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.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Suspensie voor injectie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butyl). Verpakkingsgrootten van 1, 10 of 25.

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit (type I glas) met plunjerstop (butyl). Verpakkingsgrootten van 1, 10 of 25 met of zonder naalden.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De spuit 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.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland
030 – 693 8100
nlinfo@gsk.com

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

RVG 34568

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

30 augustus 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging:.. Dit betreft rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9: 10 februari 2011