

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Infanrix hexa, Trockensubstanz und Suspension für Injektionssuspension.

Diphtherie-, Tetanus-, azellulärer Pertussis-, rekombinanter Hepatitis-B (adsorbiert)-, inaktivierter Poliomyelitis- und adsorbierter konjugierter *Haemophilus influenzae*-Typ b-Impfstoff.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml):

Diphtherietoxoid* ≥ 30 I.E.
Tetanustoxoid* ≥ 40 I.E.

Pertussisantigene
Pertussistoxoid* 25 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin* 25 Mikrogramm
Pertactin* 8 Mikrogramm

Rekombinantes** Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein)*** 10 Mikrogramm
Inaktiviertes Poliomyelitisvirus
Typ 1 40 D Antigeneinheiten
Typ 2 8 D Antigeneinheiten
Typ 3 32 D Antigeneinheiten

Haemophilus influenzae
Typ b Polysaccharid*** 10 Mikrogramm
konjugiert an Tetanustoxoid
20–40 Mikrogramm

* adsorbiert an Aluminiumhydroxid
Gesamt: 0,95 Milligramm

** hergestellt durch die Kultur gentechnisch modifizierter Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

*** adsorbiert an Aluminiumphosphat
Gesamt: 1,45 Milligramm

Für Hilfsstoffe siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Trockensubstanz und Suspension für Injektionssuspension.

Die Diphtherie-, Tetanus-, azelluläre Pertussis-, Hepatitis-B-, inaktivierte Poliomyelitis (DTPa-HBV-IPV)-Komponente liegt als trübe weiße Suspension vor.

Die lyophilisierte *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Komponente ist eine weiße Trockensubstanz.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infanrix hexa ist zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und Erkrankung durch *Haemophilus influenzae*, Typ b, bei Säuglingen/Kleinkindern indiziert.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierungshinweise

Grundimmunisierung:

Das Schema zur Grundimmunisierung (wie z. B. nach dem 2-, 3-, 4-, nach dem 3-, 4-, 5-, nach dem 2-, 4-, 6-, nach dem 3-, 5-, 11- bzw. 12-Monatsschema) besteht aus drei Dosen zu je 0,5 ml. Zwischen den Dosen ist ein Zeitabstand von mindestens einem Monat einzuhalten.

Das Impfschema des Expanded Program on Immunisation (= Erweitertes Impfprogramm der WHO) im Alter von 6, 10 und 14 Wochen sollte nur angewendet werden, wenn ein Hepatitis-B-Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt verabreicht wurde.

National empfohlene Maßnahmen zur Immunprophylaxe sollten beibehalten werden.

Wurde bereits zum Zeitpunkt der Geburt gegen Hepatitis B geimpft, kann Infanrix hexa als zweite Impfung ab dem Alter von 6 Wochen gegeben werden. Falls eine zweite Impfung gegen Hepatitis B vor diesem Zeitpunkt nötig ist, sollte ein monovalenter Hepatitis-B-Impfstoff benutzt werden.

Auffrischimpfung (Booster):

Eine Auffrischimpfung sollte auf Basis offizieller Empfehlungen erfolgen. Infanrix hexa kann als Auffrischimpfung gegeben werden, wenn das Kind eine vollständige Grundimmunisierung mit jedem der in Infanrix hexa enthaltenen Antigene erhalten hat, unabhängig davon, ob diese mit monovalenten oder Kombinationsimpfstoffen durchgeführt wurde.

Andere Antigenkombinationen wurden in klinischen Studien nach Grundimmunisierung mit Infanrix hexa untersucht und können zur Auffrischimpfung verwendet werden: Diphtherie, Tetanus, Pertussis azellulär (DTPa), Diphtherie, Tetanus, Pertussis azellulär, *Haemophilus influenzae* Typ b (DTPa/Hib), Diphtherie, Tetanus, Pertussis azellulär, Poliomyelitis inaktiviert, *Haemophilus influenzae* Typ b (DTPa-IPV/Hib) und DTPa-HBV-IPV.

Art der Anwendung

Infanrix hexa ist tief intramuskulär zu injizieren. Aufeinander folgende Impfungen sollten vorzugsweise kontralateral appliziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Infanrix hexa sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen, die nach vorheriger Verabreichung von Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis-B-, Polio- oder Hib-Impfstoffen oder bei einer anderen im Impfstoff enthaltenen Komponente aufgetreten sind (siehe 6.1).

Infanrix hexa ist kontraindiziert, wenn das Kind innerhalb von 7 Tagen nach einer früheren Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussiskomponente an einer Enzephalopathie unbekannter Ätiologie gelitten hat. Unter diesen Umständen sollte eine Impfung gegen Pertussis ausgesetzt und die Immunisierung mit Diphtherie/Tetanus-, Hepatitis-B-, Polio- und Hib-Impfstoffen fortgesetzt werden.

Wie bei anderen Impfstoffen, sind Personen mit akuten schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankungen auch von einer Impfung mit Infanrix hexa zurückzustellen. Banale Infekte stellen jedoch keine Gegenanzeige dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Impfung sollte eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventueller unerwünschter

Ereignisse) sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen.

Trat eines der nachfolgenden Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe eines Impfstoffes mit Pertussiskomponente ein, ist die Entscheidung für die Verabreichung weiterer Dosen eines Impfstoffes mit Pertussiskomponente sorgfältig abzuwägen:

- Temperaturerhöhung von $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 48 Stunden ohne andere erkennbare Ursachen,
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypotone hyporesponsive Episode) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung,
- Anhaltendes, nicht zu beruhigendes Schreien über drei Stunden und länger innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung,
- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von 3 Tagen nach einer Impfung.

In bestimmten Situationen, wie z. B. bei hoher Pertussisinzidenz, kann der potenzielle Nutzen der Impfung gegenüber möglichen Risiken überwiegen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende medizinische Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sein und eine Beaufsichtigung des Impflings sichergestellt sein.

Infanrix hexa ist bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung mit Vorsicht zu verabreichen, da es in solchen Fällen nach intramuskulärer Gabe zu Blutungen kommen kann.

Infanrix hexa darf unter keinen Umständen intravasal gegeben werden.

Infanrix hexa enthält Spuren von Neomycin und Polymyxin. Der Impfstoff sollte bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem dieser Antibiotika daher mit Vorsicht angewendet werden.

Die Hepatitis-B-Komponente des Impfstoffes bewirkt keinen Schutz vor Infektionen anderer Genese, wie Hepatitis-A-, -C- und -E-Viren verursachte, oder vor Infektionen durch sonstige hepatotrope Erreger.

Die Hib-Komponente des Impfstoffes schützt nicht vor Infektionen, die durch andere *Haemophilus influenzae*-Stämme verursacht werden, oder vor einer durch andere Erreger bedingten Meningitis.

Fieberhafte Krampfanfälle in der Anamnese bedürfen besonderer Aufmerksamkeit. Aus der Familienanamnese bekannt gewordene Krampfanfälle oder aus der Familienanamnese bekannter plötzlicher Kindstod (SIDS) stellen keine Kontraindikationen dar.

Eine HIV-Infektion wird nicht als Kontraindikation für eine Impfung betrachtet. Doch kann die erwünschte Immunreaktion bei immunsupprimierten Patienten nach der Impfung ausbleiben.

Eine Ausscheidung von Kapselpolysaccharid-Antigen im Urin ist nach Impfung mit Hib-Impfstoffen beschrieben worden. Der diagnostische Wert einer Antigenbestimmung bei Verdacht auf eine Hib-Infektion kann da-

her innerhalb 1–2 Wochen nach der Impfung in Frage gestellt sein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa mit Prevenar® (einem adsorbierten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff) zeigen Daten aus klinischen Studien eine höhere Rate an Fieber im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Infanrix hexa. Die Fieberreaktionen waren meist leicht oder moderat (39 °C oder darunter) und vorübergehend (siehe Abschnitt 4.8).

Eine fiebersenkende Behandlung sollte entsprechend den örtlich üblichen Behandlungsrichtlinien erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei zeitgleicher Verabreichung von Infanrix hexa und eines Masern-Mumps-Rubella-Impfstoffes liegen nicht vor.

Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Infanrix hexa mit Prevenar® (einem adsorbierten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff) geben bei Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Interferenz der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.

Wie bei anderen Impfstoffen ist zu erwarten, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder bei Patienten mit Immundefekten möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da Infanrix hexa nicht zur Anwendung bei Erwachsenen vorgesehen ist, stehen keine ausreichenden Humandaten über eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit und keine adäquaten Reproduktionsstudien bei Tieren zur Verfügung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Entfällt.

4.8 Nebenwirkungen

- Klinische Studien zur Grundimmunisierung:

In klinischen Studien wurden 13 500 Impfungen mit Infanrix hexa bei 4590 gesunden Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen im Rahmen der Grundimmunisierung vorgenommen.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien erhielten Säuglinge entweder eine Grundimmunisierung mit drei Dosen Infanrix hexa (n=2121) oder kommerziell erhältlichen DTPa-IPV/Hib- und Hepatitis-B-Impfstoff gleichzeitig, aber in getrennten Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen (n=708). In diesen Studien erwies sich Infanrix hexa als ebenso sicher wie die bereits zugelassenen Impfstoffe. In beiden Gruppen wurden lokale Reaktionen als Nebenwirkung bei 54 bis 70 % der Impflinge berichtet. In der Studie wurde besonderes Augenmerk auf die Körpertemperatur gelegt. Von den Kindern, die Infanrix hexa erhalten hatten, wurde bei 1,4 % Fieber über 39,5 °C und bei 0,2 % Fieber über 40 °C berichtet. Die entsprechenden Häufigkeiten bei Kindern, die

bereits zugelassene Impfstoffe erhalten hatten, betragen 1,6 % bzw. 0 %.

Im Verlauf der Grundimmunisierung wurde nach Verabfolgung der zweiten oder dritten Dosis weder ein Anstieg der Häufigkeit noch der Schwere dieser unerwünschten Ereignisse beobachtet.

In einer kleineren randomisierten vergleichenden Studie wurden schwere unerwünschte Ereignisse nach Impfung mit Infanrix hexa in geringerer Häufigkeit berichtet als nach Impfung mit einem handelsüblichen Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis- (DTP-) Ganzkeim-Impfstoff.

- Klinische Studien zur Auffrischimpfung:

Insgesamt erhielten 2358 Kleinkinder im Alter von 12 bis 24 Monaten eine Boosterdosis mit Infanrix hexa; 1220 von ihnen erhielten Infanrix hexa sowohl zur Grundimmunisierung wie auch als Boosterdosis (insgesamt 4 Impfdosen).

Wie bereits bei DTPa und DTPa-haltigen Impfstoffkombinationen beobachtet, wurde nach der Boosterimpfung mit Infanrix hexa im Vergleich zur Grundimmunisierung ein Anstieg der Reaktogenität festgestellt; jedoch war die Häufigkeit der Symptome, die als schwer eingestuft wurden, gering. Eine ödematöse Schwellung, die gelegentlich zu einer Zunahme des Umfangs der Extremität führte, an der der Impfstoff injiziert worden war, wurde in klinischen Studien nach einer Boosterdosis Infanrix hexa mit einer Häufigkeit von 2,3 % beobachtet. Alle diese Reaktionen klangen ohne Folgen ab.

Unabhängig von dem Impfstoff, der für die Grundimmunisierung verwendet wurde, trat Fieber > 39,5 °C bei insgesamt 3,3 % der Kleinkinder auf, die Infanrix hexa als Boosterdosis bekommen hatten.

Die Häufigkeit von Fieber über 39,5 °C in einer Kontrollgruppe von Kleinkindern, die mit handelsüblichem DTPa-IPV/Hib- und Hepatitis-B-Impfstoff geboostert worden waren, betrug 2,9 %. Die Häufigkeit von Fieber über 40 °C betrug 0,9 % für Infanrix hexa gegenüber 0,8 % für bereits zugelassene Impfstoffe.

In einer randomisierten vergleichenden Studie wurden Kinder, die mit Infanrix hexa grundimmunisiert worden waren, entweder mit dem gleichen Impfstoff (n=543) oder mit einem handelsüblichen DTPa-IPV/Hib-Impfstoff mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung eines Hepatitis-B-Impfstoffes (n=331) geboostert. Die Häufigkeiten von Lokal- und/oder Allgemeinreaktionen nach der Boosterdosis waren in beiden Gruppen ähnlich. Fieber > 39,5 °C wurde von 3,5 % der Kinder, Fieber > 40 °C von 0,7 % der Kinder berichtet, die Infanrix hexa erhalten hatten (die entsprechenden Häufigkeiten betragen bei Kindern, die bereits zugelassene Impfstoffe erhalten hatten, 3,6 % bzw. 0,9 %).

- Klinische Studien zur Koadministration:

Nach den einzelnen Impfterminen wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa und Prevenar® bei 28,3 % bis 48,3 % der Geimpften über Fieber (≥ 38 °C) berichtet. In der Gruppe, die nur mit Infanrix hexa

geimpft wurde, waren es 15,6 % bis 23,4 %. Fieber über 39,5 °C wurde bei 0,6 % bis 2,8 % der Impflinge beobachtet, die gleichzeitig mit Prevenar® und Infanrix hexa geimpft wurden (s. Abschnitt 4.4)

- Post Marketing Surveillance:

Nach der Markteinführung ist über weitere Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Infanrix-hexa-Impfung berichtet worden. Keine dieser Nebenwirkungen trat in einer Häufigkeit von mehr als 0,01 % (sehr selten) auf.

- Zusammenfassende Auflistung der Nebenwirkungen:

Unerwünschte Wirkungen, die im Rahmen von klinischen Studien (nach der Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung) oder während der breiten Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden nach Körpersystem geordnet aufgeführt. Nebenwirkungen, die sowohl während der klinischen Studien wie auch in der Spontanerfassung nach Markteinführung berichtet wurden, traten durchweg am häufigsten im Rahmen der kontrollierten klinischen Studienbedingungen auf.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % bis < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % bis < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % bis < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %

An der Impfstelle:

Sehr häufig: Schmerzen, Rötung, Schwellung

Häufig: Reaktion an der Injektionsstelle

Sehr selten: Induration an der Injektionsstelle*, ausgeprägte Schwellung*

Gesamter Körper:

Sehr häufig: Fieber ≥ 38 °C

Häufig: ungewöhnliches Schreien, Unruhe

Gelegentlich: Mattigkeit

Sehr selten: allergische Reaktionen (einschließlich Hautausschlag* und Pruritus*), anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Urtikaria)*

Gastro-Intestinal-Trakt:

Sehr häufig: Appetitverlust

Häufig: Durchfall, Enteritis, Gastroenteritis

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung

Neurologische Beschwerden:

Sehr selten: Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber)*, Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypotone hyporesponsive Episode)*

Psychische Beschwerden:

Sehr häufig: Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Reizbarkeit

Gelegentlich: Somnolenz

Abwehrmechanismus:

Häufig: virale Infektionen, Moniliasis, Otitis media

Gelegentlich: Infektionen

Respiratorisches System:

Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Husten, Schnupfen, Pharyngitis

Gelegentlich: Bronchospasmus, Laryngitis, Stridor

Haut und Hautanhangsgebilde:

Häufig: Hautausschlag, Dermatitis
Gelegentlich: Ekzeme

Störungen des Auges:

Häufig: Konjunktivitis

*nur während der breiten Anwendung nach Markteinführung berichtet

- Erfahrungen mit dem Hepatitis-B-Impfstoff:

Nahezu 100 Millionen Dosen Enderix B 10 µg, der Hepatitis-B-Impfstoff von GlaxoSmithKline Biologicals, ist für Kinder unter 2 Jahren verkauft worden. In extrem seltenen Fällen wurde über Paralyse, Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalopathie, Enzephalitis und Meningitis berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht festgestellt werden.

Sehr selten wurde über eine Thrombozytopenie nach der Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoffen berichtet.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Bakterien- und Virus-Kombinationsimpfstoff,
ATC Code JO7CA

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Diphtherie- und Tetanustoxoide werden durch Formaldehyd-Behandlung von gereinigten *Corynebacterium diphtheriae*- und *Clostridium tetani*-Toxinen gewonnen. Die azellulären Pertussis-Impfstoffkomponenten werden aus *Bordetella pertussis*-Kulturen der Phase I extrahiert und gereinigt, gefolgt von irreversibler Detoxifizierung des Pertussis-Toxins durch Glutar- und Formaldehyd-Behandlung und Formaldehyd-Behandlung des Filamentösen Hämagglutinins und Pertactins. Das HBV-Oberflächenantigen wird durch die Kultur gentechnisch modifizierter Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*), die das für das wichtigste HBV-Oberflächenantigen kodierende Gen tragen, hergestellt und hochgereinigt. Diphtherie- und Tetanustoxoide, die azellulären Pertussis- sowie die Hepatitis-B-Komponenten werden an Aluminiumsalze adsorbiert.

Die drei Polioviren werden auf einer kontinuierlichen VERO-Zelllinie kultiviert, gereinigt und mit Formaldehyd inaktiviert.

Die DTPa-HBV-IPV-Komponenten werden in Kochsalzlösung formuliert und enthalten Phenoxyethanol.

Das Hib-Polysaccharid wird aus Hib, Stamm 20,752 gewonnen und — nach Aktivierung mit Cyanbromid und Derivatisierung mit einem Fetthydrazid-Spacer — über Karbo-diimid-Kondensation — an Tetanustoxoid gebunden. Nach Reinigung wird das Konjugat an Aluminiumsalz adsorbiert und anschließend in Gegenwart von Laktose als Stabilisator lyophilisiert.

Infanrix hexa entspricht den Anforderungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) an die Herstellung von biologischen Substanzen, von Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis- und Kombinationsimpfstoffen, mittels rekombinanten DNA-Verfahren hergestellten Hepatitis-B-Impfstoffen, inaktivierten Poliomyelitis-Impfstoffen und von Hib-Konjugatimpfstoffen.

Studien, die zusätzliche Daten zur Schutzdauer der Impfung liefern werden, laufen noch.

Im Folgenden sind aus klinischen Studien gewonnene Daten zu den einzelnen Komponenten angegeben:

- DTPa-Komponente:

Daten zur Immunogenität:

Einen Monat nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen wiesen 98,5 bis 100 % der mit Infanrix hexa geimpften Kinder Antikörpertiter von $\geq 0,1$ I.E./ml gegenüber Tetanus und Diphtherie auf.

Nach Gabe einer 4. Impfung mit Infanrix hexa im zweiten Lebensjahr hatten 100 % der Kinder Antikörpertiter von $\geq 0,1$ I.E./ml sowohl für Tetanus als auch für Diphtherie.

Einen Monat nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen lag die Gesamtresponderrate für jedes der drei einzelnen Pertussisantigene (Pertussistoxoid, Filamentöses Hämagglutinin, Pertactin) zwischen 97,2–99,3 %, 95,2–100 % bzw. 95,9–99,3 %.

Nach Gabe einer 4. Dosis Infanrix hexa im zweiten Lebensjahr wurde eine Boosterantwort in wenigstens 97,2 %, 94,1 % bzw. 100 % der geimpften Kinder beobachtet.

Da es kein serologisches Korrelat für Schutz gegen Pertussis gibt, wird die Wirksamkeit der Pertussis-Komponente mit den nachfolgend beschriebenen Wirksamkeitsstudien belegt.

Daten zur Schutzwirkung:

Den klinischen Schutz der DTPa-Komponente gegen eine typische, den WHO-Kriterien (≥ 21 Tage anfallsartiger Husten) entsprechende Pertussiserkrankung zeigten folgende Studien:

– eine prospektive verblindete Haushaltskontaktstudie, die in Deutschland durchgeführt wurde (3-, 4-, 5-Monatsschema). Aufgrund der Daten über Sekundärkontakte, die in Haushalten mit einem typischen Pertussisfall erhoben wurden, betrug die Schutzwirkung des Impfstoffes 88,7 %.

– eine Wirksamkeitsstudie, gesponsert vom NIH (NIH = National Institute of Health, USA; Impfung im Monat 2-4-6), wurde in Italien durchgeführt. Es wurde eine Wirksamkeit des Impfstoffes von 84 % festgestellt. In einer Folgeuntersuchung der gleichen Kohorte wurde die Wirksamkeit bis zu 60 Monaten nach Beendigung der Grundimmunisierung ohne eine Boosterimpfung gegen Pertussis bestätigt.

- Hepatitis-B-Komponente:

Nach der Grundimmunisierung mit Infanrix hexa entwickelten 98,5 % bis 100 % der Kinder schützende Antikörpertiter (Anti-HBs) von ≥ 10 mI.E./ml.

Einen Monat nach der Auffrischimpfung hatten 97 % bis 100 % der Geimpften schützende Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml.

- Inaktivierte Poliomyelitisvirus (IPV)-Komponente:

Einen Monat nach der Grundimmunisierung betragen die Seroprotektionsraten für jeden der drei Serotypen (Typ 1, 2 und 3) 99,2 bis 100 %, 94,5 bis 99,0 % und 98,8 bis 100 %.

Nach der Auffrischimpfung waren mindestens 98,5 %, 98,5 % bzw. 100 % der Kinder für jeden der drei Serotypen geschützt.

- Hib-Komponente:

Einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung lag das Geometrische Mittel der Antikörperkonzentration in einem Bereich von 1,52 bis 3,53 µg/ml. In den einzelnen Studien hatten zwischen 93,5 und 100 % der Geimpften Antikörperkonzentrationen von mindestens 0,15 µg/ml.

Einen Monat nach der im zweiten Lebensjahr verabreichten Boosterdosis betrug das Geometrische Mittel der Antikörperkonzentrationen zwischen 19,1 und 94,0 µg/ml. Dabei erreichten 99,5 bis 100 % der Geimpften Antikörperspiegel von mindestens 0,15 µg/ml.

Diese Antikörperkonzentrationen sind im Geometrischen Mittel geringer als nach separater Verabreichung der Hib-Komponente, aber sie unterscheiden sich nicht von denen bereits zugelassener DTPa/Hib- und DTPa-IPV/Hib-Impfstoffe.

Die humorale Immunantwort (gemessen durch die Serum-Antikörperspiegel) wird vervollständig durch die Induzierung einer zellulären Immunantwort (oder eines immunologischen Gedächtnisses). Dies ist bereits 4 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Infanrix hexa nachgewiesen worden. Daten von Feldstudien in Großbritannien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit des Hib-Impfstoffes für mindestens 6 Jahre nach der Grundimmunisierung bestehen bleibt, trotz niedriger Serumantikörperspiegel und ohne Verabreichung einer Boosterdosis. Das immunologische Gedächtnis wird deshalb als ein wichtiger Mechanismus angesehen, der einen Langzeitschutz gegen invasive Hib-Erkrankungen in diesen Studien bewirkte.

Die Wirksamkeit der Hib-Komponente von GlaxoSmithKline Biologicals (kombiniert mit DTPa- oder DTPa-IPV) ist bereits durch eine ausgedehnte Post Marketing Surveillance-Studie in Deutschland (die auch weitergeführt wird) mit einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren bestätigt worden: Die Wirksamkeit der Grundimmunisierung mit drei Dosen DTPa/Hib oder DTPa-IPV/Hib betrug 98,8 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse herkömmlicherweise durchgeführter präklinischer Studien zur Sicherheit, zur spezifischen und wiederholten Toxizität sowie Kompatibilität der Bestandteile deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Laktose (wasserfrei),
Natriumchlorid (NaCl),

Phenoxyethanol (2,5 mg),
Aluminiumhydroxid (Al(OH)₃),
Aluminiumphosphat (AlPO₄),
Medium 199, bestehend hauptsächlich aus
Aminosäuren,
Mineralsalzen,
Vitaminen und
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Infanrix hexa sollte nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution: Eine umgehende Verwendung wird empfohlen. Eine Haltbarkeit bei Raumtemperatur (21 °C) bis zu 8 Stunden konnte belegt werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Lagerung bei +2 °C bis +8 °C (im Kühlschrank).
Nicht einfrieren.

Um vor Licht zu schützen, bitte in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Trockensubstanz in Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Bioset® mit Stopfen (aus Butyl). Suspension zur Injektion in Fertigspritze (Glas Typ I) (0,5 ml) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butyl).

Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 50 mit oder ohne Nadeln/Kanülen.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

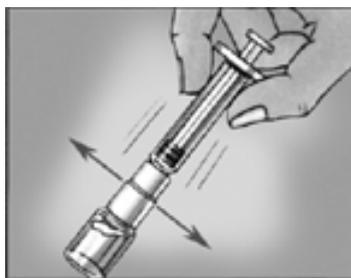
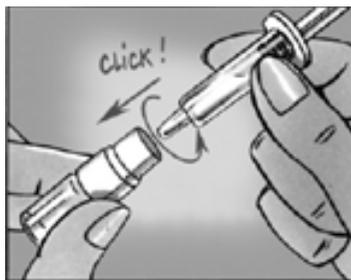
Bei Lagerung bildet sich ein weißes Sediment mit klarem Überstand. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Die Fertigspritze ist kräftig zu schütteln, bis eine homogene trübe, weiße Suspension entsteht.

Die DTPa-HBV-IPV-Suspension ist per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder Zustandsveränderungen zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist das Behältnis mit dem Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff wird rekonstituiert (aufgelöst und gemischt), indem man dem Fläschchen mit dem darin enthaltenen Hib-Pellet den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt. Es entspricht guter klinischer Praxis, einen Impfstoff nur zu injizieren, nachdem er Raumtemperatur erreicht hat. Außerdem sichert die Raumtemperatur des Glasfläschchens eine ausreichende Elastizität des Gummistopfens, um die Möglichkeit des Ausstanzens von Gummipartikeln beim Durchstoßen mit der Nadel zu minimieren. Um dies zu erreichen, soll das Glasfläschchen für mindestens fünf Minuten bei Raumtemperatur (25 ± 3 °C) aufbewahrt werden, bevor die Spritze fixiert und der Impfstoff rekonstituiert wird. Zur Rekonstitution entfernt man den Kunststoffdeckel vom Glasfläschchen mit dem Bioset®-Aufsatz und nimmt die Kappe von der Fertigspritze. Bevor die Spritze auf dem Bioset®-Aufsatz befestigt wird, stellen Sie sicher, dass die beiden Behältnisse in einer Linie ausgerichtet sind (siehe Abbil-

dung 1). Die Fertigspritze wird durch Drehen auf dem Bioset®-Aufsatz am Glasfläschchen fixiert. Drücken Sie die Spritze auf den Aufsatz herunter, bis es „klickt“. Der Inhalt der Fertigspritze wird in das Fläschchen injiziert. Gründlich mischen, bis die Hib-Trockensubstanz vollständig gelöst ist. Der rekonstituierte Impfstoff wird zurück in die Fertigspritze aufgezogen. Durch Abdrehen wird die Fertigspritze vom Bioset® gelöst und für die Verabreichung des Impfstoffes mit einer Nadel/Kanüle versehen.



Die Trübung des rekonstituierten Impfstoffes erscheint etwas stärker als die der flüssigen Komponente allein. Dies ist normal und die Wirksamkeit des Impfstoffes wird dadurch nicht beeinflusst. Wenn andere Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgien

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTEL-REGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

EU/1/00/152/009
EU/1/00/152/010

EU/1/00/152/011
EU/1/00/152/012
EU/1/00/152/013
EU/1/00/152/014
EU/1/00/152/015
EU/1/00/152/016
EU/1/00/152/017
EU/1/00/152/018

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. Oktober 2000

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2003

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. STOFF- ODER INDIKATIONSGRUPPE

Impfstoff

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT MEHR VERWENDETEN ARZNEIMITTELEN

Keine

14. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
e-mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

15. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/00/152/009
1 Glasfläschchen mit Bioset® + 1 Fertigspritze
EU/1/00/152/010
10 Glasfläschchen mit Bioset® + 10 Fertigspritzen
EU/1/00/152/011
20 Glasfläschchen mit Bioset® + 20 Fertigspritzen
EU/1/00/152/012
50 Glasfläschchen mit Bioset® + 50 Fertigspritzen

PAE 3725

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf