

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Infanrix hexa, Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension
Diphtherie (D)-, Tetanus (T)-, Pertussis (azelluläre Komponenten) (Pa)-, Hepatitis B (rDNA) (HBV)-, Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV)- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Konjugatimpfstoff (adsorbiert).

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Diphtherie-Toxoid ¹	mind. 30 Internationale Einheiten (I.E.)
Tetanus-Toxoid ¹	mind. 40 Internationale Einheiten (I.E.)
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene	
Pertussis-Toxoid (PT) ¹	25 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin (FHA) ¹	25 Mikrogramm
Pertactin (PRN) ¹	8 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBs) ^{2,3}	10 Mikrogramm
Poliomyelitisviren (inaktiviert) (IPV)	
Typ 1 (Mahoney-Stamm) ⁴	40 D-Antigeneinheiten
Typ 2 (MEF-1-Stamm) ⁴	8 D-Antigeneinheiten
Typ 3 (Saukett-Stamm) ⁴	32 D-Antigeneinheiten
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat, PRP) ³	10 Mikrogramm
konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein	ca. 25 Mikrogramm
¹ adsorbiert an Aluminiumhydroxid (Al(OH) ₃)	0,5 Milligramm Al ³⁺
² hergestellt in Hefezellen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) durch rekombinante DNA-Technologie	
³ adsorbiert an Aluminiumphosphat (AlPO ₄)	0,32 Milligramm Al ³⁺
⁴ vermehrt in VERO-Zellen	

Der Impfstoff kann Spuren von Formaldehyd, Neomycin und Polymyxin, die während des Herstellungsprozesses verwendet werden, enthalten (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer 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 ein weißes Pulver.

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 und Kleinkindern indiziert.

Die Anwendung von Infanrix hexa sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Grundimmunisierung besteht aus zwei oder drei Dosen zu je 0,5 ml, die gemäß den offiziellen Empfehlungen verabreicht werden sollten (siehe die Tabelle unten und Abschnitt 5.1 für Impfschemata, die in klinischen Studien untersucht wurden).

Auffrischimpfungen sollten gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen; es muss jedoch mindestens eine Dosis eines Hib-Konjugat-Impfstoffes verabreicht werden. Infanrix hexa kann zur Auffrischimpfung eingesetzt werden, wenn die Impfstoffzusammensetzung den offiziellen Empfehlungen entspricht.

Grundimmunisierung	Auffrischimpfung	Allgemeine Hinweise
Reifgeborene Säuglinge		
3 Dosen	Eine Dosis zur Auffrischimpfung muss verabreicht werden.	<ul style="list-style-type: none">• Zwischen den einzelnen Dosen der Grundimmunisierung ist ein Zeitabstand von mindestens einem Monat einzuhalten.• Die Auffrischimpfung ist frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung und vorzugsweise vor Vollendung des 18. Lebensmonats zu verabreichen.
2 Dosen	Eine Dosis zur Auffrischimpfung muss verabreicht werden.	<ul style="list-style-type: none">• Zwischen den einzelnen Dosen der Grundimmunisierung ist ein Zeitabstand von mindestens zwei Monaten einzuhalten.• Die Auffrischimpfung ist frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung und vorzugsweise im Alter zwischen 11 und 13 Monaten zu verabreichen.
Frühgeborene Säuglinge mit einem Gestationsalter von mindestens 24 Wochen		
3 Dosen	Eine Dosis zur Auffrischimpfung muss verabreicht werden.	<ul style="list-style-type: none">• Zwischen den einzelnen Dosen der Grundimmunisierung ist ein Zeitabstand von mindestens einem Monat einzuhalten.• Die Auffrischimpfung ist frühestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung und vorzugsweise vor Vollendung des 18. Lebensmonats zu verabreichen.

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.

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

National empfohlene Maßnahmen zur Immunprophylaxe gegen Hepatitis B sollten beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infanrix hexa bei Kindern im Alter von über 36 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Formaldehyd, Neomycin und Polymyxin.

Überempfindlichkeitsreaktionen nach vorheriger Verabreichung von Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis B-, Polio- oder Hib-Impfstoffen.

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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Impfung sollte eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener unerwünschter Ereignisse) sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt (siehe Abschnitt 5.1).

Infanrix hexa schützt nicht vor Erkrankungen, die durch andere Erreger als *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis-B-Virus, Poliovirus oder *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht werden. Jedoch kann erwartet werden, dass eine Hepatitis-D-Erkrankung durch die Impfung vermieden wird, da Hepatitis D (verursacht durch das Delta-Virus) nur im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Infektion auftritt.

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 nach der Impfung ohne andere erkennbare Ursachen;
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-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 der Impfung.

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

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Wenn bei einem Säugling oder Kind eine ernsthafte neurologische Erkrankung zum ersten Mal auftritt oder eine progrediente schwerwiegende neurologische Erkrankung vorliegt, sollte - wie bei jeder Impfung - Nutzen und Risiko einer Immunisierung mit Infanrix hexa gegenüber einem Aufschub dieser Impfung sorgfältig abgewogen werden.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Infanrix hexa mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Der Impfstoff darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Fieberkrämpfe in der Anamnese sowie Krampfanfälle oder plötzlicher Kindstod (SIDS) in der Familienanamnese stellen keine Kontraindikationen für die Anwendung von Infanrix hexa dar. Kinder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese sollten engmaschig überwacht werden, da diese unerwünschten Ereignisse innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung auftreten können.

Im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Infanrix hexa ist die Rate an Fieberreaktionen höher, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem konjugierten Pneumokokken-Impfstoff (PCV 7-, PCV 10-, PCV 13-valent) oder gleichzeitig mit einem Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-(MMRV-) Impfstoff verabreicht wird. Die Fieberreaktionen sind meist moderat (39°C oder darunter) und vorübergehend (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Es wurde eine erhöhte Melderate von Krampfanfällen (mit oder ohne Fieber) und hypoton-hyporesponsiven Episoden (HHE) bei der gleichzeitigen Verabreichung von Infanrix hexa und Prevenar 13 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die prophylaktische Gabe von Antipyretika vor oder unmittelbar nach der Verabreichung des Impfstoffes kann die Häufigkeit und den Schweregrad von Fieber nach der Impfung reduzieren. Klinische Daten mit Paracetamol und Ibuprofen deuten darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von Paracetamol die Fieberrate möglicherweise verringert, während die prophylaktische Gabe von Ibuprofen einen begrenzten Effekt auf die Verringerung der Fieberrate zeigte. Für Kinder mit Krampfanfällen oder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese wird die prophylaktische Gabe von Antipyretika empfohlen.

Eine fiebersenkende Behandlung sollte entsprechend den üblichen Behandlungsrichtlinien erfolgen.

Besondere Personengruppen

Eine HIV-Infektion wird nicht als Kontraindikation für eine Impfung betrachtet. Jedoch wird die erwartete Immunreaktion nach der Impfung bei immunsupprimierten Patienten möglicherweise nicht erreicht.

Klinische Daten zeigen, dass Infanrix hexa an Frühgeborene verabreicht werden kann. Wie jedoch in dieser Personengruppe zu erwarten ist, wurde für einige Antigene eine geringere Immunantwort beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48-72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr frühgeborenen Säuglingen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben.

Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder hoch ist, sollte sie ihnen weder vorenthalten noch verschoben werden.

Interferenz mit Labortests

Da das Hib-Kapselpolysaccharid-Antigen im Urin ausgeschieden wird, kann der Urintest innerhalb von 1-2 Wochen nach der Impfung positiv sein. Um eine Hib-Infektion während dieser Zeit nachzuweisen, sollten andere Tests durchgeführt werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Infanrix hexa kann gleichzeitig mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV 7-, PCV 10- und PCV 13-valent), Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff (CRM₁₉₇- und TT-konjugiert), Meningokokken-A-, C-, W-135- und Y-Konjugatimpfstoff (TT-konjugiert), Meningokokken-B-Impfstoff, oralem Rotavirusimpfstoff und Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen-(MMRV-) Impfstoff verabreicht werden.

Die Daten haben keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene gezeigt, obwohl eine inkonsistente Antikörperantwort auf Poliovirus Typ 2 bei gleichzeitiger Verabreichung von Synflorix beobachtet wurde (Seroprotektionsrate in einem Bereich von 78 % bis 100 %). Die Immunantwort auf das PRP (Hib)-Antigen von Infanrix hexa nach der Verabreichung von 2 Dosen im Alter von 2 und 4 Monaten war höher, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem Tetanus-Toxoid-konjugierten Pneumokokken- oder Meningokokken-Impfstoff verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

Wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem Meningokokken-B- und konjugierten Pneumokokken-Impfstoff verabreicht wurde, wurden in allen Studien nicht konsistente Immunantworten auf das inaktivierte Poliovirus Typ 2, das Pneumokokken Serotyp 6B-Antigen und auf das Pertussis Pertactin-Antigen beobachtet. Diese Daten deuten jedoch nicht auf eine klinisch signifikante Beeinträchtigung hin.

Daten aus klinischen Studien zeigen, dass die Rate an Fieberreaktionen bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa und eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes höher ist im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Infanrix hexa. Daten aus einer klinischen Studie zeigen, dass die Rate an Fieberreaktionen bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa und eines MMRV-Impfstoffes höher ist im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Infanrix hexa und ähnlich im Vergleich zur alleinigen Verabreichung eines MMRV-Impfstoffes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Immunantworten waren nicht beeinträchtigt.

Wegen des erhöhten Risikos für Fieber, Schmerzen an der Injektionsstelle, Appetitlosigkeit und Reizbarkeit bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa mit Meningokokken-B-Impfstoff und 7-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff können, wenn möglich, getrennte Impfungen in Betracht gezogen werden.

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

4.6 Fertilität, 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Wie bereits bei DTPa und DTPa-haltigen Impfstoffkombinationen beobachtet, wurde nach der Booster-Impfung mit Infanrix hexa im Vergleich zur Grundimmunisierung ein Anstieg der lokalen Reaktogenität und Fieber festgestellt.

Zusammenfassende Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeiten pro Dosis werden wie folgt angegeben:

- Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
- Häufig: ($\geq 1/100, <1/10$)
- Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, <1/100$)
- Selten: ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
- Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Die folgenden mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien (Daten von mehr als 16.000 Kindern) und während der Anwendung nach der Markteinführung berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie ² , Thrombozytopenie ²
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen ² , anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Urtikaria) ² Allergische Reaktionen (einschließlich Pruritus) ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit
	Häufig	Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit
	Selten	Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode) ²
	Sehr selten	Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten
	Selten	Bronchitis, Apnoe ² [siehe Abschnitt 4.4 zu Apnoe bei sehr frühgeborenen Säuglingen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Hautausschlag, Angioödem ²
	Sehr selten	Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, Schmerzen, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle (bis 50 mm)
	Häufig	Fieber $>39,5^{\circ}\text{C}$, Reaktionen an der

		Injektionsstelle, einschließlich Verhärtung, Schwellung an der Injektionsstelle (über 50 mm) ¹
	Gelegentlich	Diffuse Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks ¹ , Müdigkeit
	Selten	Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde ^{1,2} , ausgedehnte Schwellung an der Injektionsstelle ² , Verhärtung an der Injektionsstelle ² , Bläschen an der Injektionsstelle ²

¹ Kinder, denen zur Grundimmunisierung Impfstoffe mit azellulärer Pertussiskomponente verabreicht wurden, haben im Vergleich zu Kindern, die mit Ganzkeim-Pertussisimpfstoff grundimmunisiert wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach dem Booster eine Schwellung zu entwickeln. Diese Reaktionen klangen durchschnittlich innerhalb von vier Tagen ab.

² Nebenwirkungen aus Spontanberichten

- Erfahrungen mit der Koadministration:

Eine Analyse der Melderaten nach der Markteinführung deutet auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber) und HHE hin, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit Prevenar 13 verabreicht wird, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Infanrix hexa.

In klinischen Studien, in denen einer Gruppe von Kindern Infanrix hexa und Prevenar (PCV 7-valent) gleichzeitig als Auffrischimpfung (4. Impfung) verabreicht wurde, wurde bei 43,4 % der Kinder über Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ berichtet. Bei der Gruppe von Kindern, die nur mit dem hexavalenten Impfstoff geimpft wurden, wurde dies bei 30,5 % der Kinder berichtet. Fieber $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ wurde bei 2,6 % der Kinder bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa und Prevenar und bei 1,5 % der Kinder bei Verabreichung von Infanrix hexa ohne Prevenar beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Nach den Impfungen zur Grundimmunisierung waren die Häufigkeit und Schwere von Fieber bei gleichzeitiger Verabreichung der beiden Impfstoffe geringer als nach der Auffrischimpfung.

Daten aus klinischen Studien zeigen eine ähnliche Häufigkeit von Fieber, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit anderen konjugierten Pneumokokkensächarid-Impfstoffen verabreicht wird.

In einer klinischen Studie, in der eine Gruppe von Kindern eine Auffrischimpfung von Infanrix hexa gleichzeitig mit einem Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen- (MMRV-) Impfstoff erhalten hatte, wurde bei 76,6 % der Kinder über Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ berichtet. Bei der Gruppe von Kindern, die nur mit Infanrix hexa bzw. MMRV-Impfstoff geimpft wurden, wurde dies bei 48 % bzw. 74,7 % der Kinder berichtet. Fieber über $39,5^{\circ}\text{C}$ wurde bei 18 % der Kinder bei gleichzeitiger Verabreichung von Infanrix hexa und eines MMRV-Impfstoffes beobachtet, im Vergleich zu 3,3 % der Kinder bei alleiniger Verabreichung von Infanrix hexa und 19,3 % der Kinder bei alleiniger Verabreichung eines MMRV-Impfstoffes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

- Sicherheit bei Frühgeborenen:

Infanrix hexa wurde bei mehr als 1.000 Frühgeborenen (geboren nach 24 bis 36 Schwangerschaftswochen) in Studien zur Grundimmunisierung und bei mehr als 200 Frühgeborenen als Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr verabreicht. In vergleichenden klinischen Studien wurden ähnliche Raten an Symptomen bei früh- und reifgeborenen Säuglingen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zu Apnoe).

- Sicherheit bei Säuglingen und Kleinkindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit dTpa geimpft wurden:

In zwei klinischen Studien wurde Infanrix hexa bei mehr als 500 Kindern verabreicht, die von Müttern geboren wurden, die im dritten Schwangerschaftstrimester mit dTpa (N = 341) oder Placebo (N = 346) geimpft wurden (siehe Abschnitt 5.1). Das Nebenwirkungsprofil von Infanrix hexa war vergleichbar, unabhängig davon, ob eine Exposition gegenüber dTpa während der Schwangerschaft stattgefunden hat oder nicht.

- Erfahrungen mit dem Hepatitis-B-Impfstoff:

In extrem seltenen Fällen wurde über allergische Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit, Paralyse, Neuropathie, Neuritis, Hypotonie, Vaskulitis, Lichen ruber planus, Erythema exsudativum multiforme, Arthritis, Muskelschwäche, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalopathie, Enzephalitis und Meningitis berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht festgestellt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterien- und Virus-Kombinationsimpfstoff, ATC-Code: J07CA09

Immunogenität

Die Immunogenität von Infanrix hexa wurde in klinischen Studien bei Kindern ab einem Alter von 6 Wochen im Rahmen eines 2-Dosen- und 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas einschließlich des Impfschemas des Expanded Program on Immunisation (= Erweitertes Impfprogramm der WHO) sowie als Auffrischimpfung untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Tabellen unten zusammengefasst.

Nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen hatten mindestens 95,7 % der Kinder seroprotektive oder seropositive Antikörperspiegel gegen jedes der Impfstoff-Antigene entwickelt. Nach der Auffrischimpfung (nach der 4. Dosis) entwickelten mindestens 98,4 % der Kinder seroprotektive oder seropositive Antikörperspiegel gegen jedes der Impfstoff-Antigene.

Anteil der Kinder mit seroprotektiven/seropositiven Antikörpertitern einen Monat nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen und nach einer Auffrischimpfung mit Infanrix hexa

Antikörper (cut-off-Wert)	Nach der 3. Dosis				Nach der 4. Dosis (Auffrischimpfung im 2. Lebensjahr nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen)
	Impfung im Alter von 2, 3, 4 Monaten N = 196 (2 Studien)	Impfung im Alter von 2, 4, 6 Monaten N = 1693 (6 Studien)	Impfung im Alter von 3, 4, 5 Monaten N = 1055 (6 Studien)	Impfung im Alter von 6, 10, 14 Wochen N = 265 (1 Studie)	N = 2009 (12 Studien)
	%	%	%	%	%
Anti-Diphtherie (0,1 I.E./ml) [†]	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-Tetanus (0,1 I.E./ml) [†]	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mI.E./ml) [†]	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-Polio Typ 1 (1/8 Verdünnung) [†]	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio Typ 2 (1/8 Verdünnung) [†]	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio Typ 3 (1/8 Verdünnung) [†]	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) [†]	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = Anzahl der Kinder

* In einer Subgruppe von Säuglingen, die bei der Geburt keinen Hepatitis-B-Impfstoff erhalten hatten, hatten 77,7 % der Kinder Anti-HBs-Titer ≥ 10 mI.E./ml

** Nach der Auffrischimpfung hatten 98,4 % der Kinder eine Anti-PRP-Konzentration ≥ 1 µg/ml, was einen Langzeitschutz anzeigt.

[†] Allgemein anerkannter cut-off-Wert, der eine Schutzwirkung anzeigt.

Nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen hatten mindestens 84,3 % der Kinder seroprotektive oder seropositive Antikörperspiegel gegen jedes der Impfstoff-Antigene entwickelt. Nach einer kompletten Impfsreihe mit Infanrix hexa mit 2 Dosen zur Grundimmunisierung und einer Auffrischimpfung entwickelten mindestens 97,9 % der Kinder seroprotektive oder seropositive Antikörperspiegel gegen jedes der Impfstoff-Antigene.

Entsprechend den Ergebnissen aus verschiedenen Studien ändert sich die Immunantwort gegen das PRP-Antigen von Infanrix hexa, wenn 2 Dosen im Alter von 2 und 4 Monaten gleichzeitig mit einem Tetanus-Toxoid-konjugierten Impfstoff verabreicht werden. Mit Infanrix hexa wird bei mindestens 84 % der Kinder eine anti-PRP-Immunantwort (cut-off-Wert $\geq 0,15$ µg/ml) erreicht. Diese Immunantwort erhöht sich auf 88 %, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem Pneumokokken-

Impfstoff mit Tetanus-Toxoid (TT)-Träger bzw. auf 98 %, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem TT-konjugierten Meningokokken-Impfstoff verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Anteil der Kinder mit seroprotektiven/seropositiven Antikörpertitern einen Monat nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen und nach einer Auffrischimpfung mit Infanrix hexa

Antikörper (cut-off-Wert)	Nach der 2. Dosis		Nach der 3. Dosis	
	Impfung im Alter von 2, 4, 12 Monaten N = 223 (1 Studie)	Impfung im Alter von 3, 5, 11 Monaten N = 530 (4 Studien)	Impfung im Alter von 2, 4, 12 Monaten N = 196 (1 Studie)	Impfung im Alter von 3, 5, 11 Monaten N = 532 (3 Studien)
	%	%	%	%
Anti-Diphtherie (0,1 I.E./ml) [†]	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-Tetanus (0,1 I.E./ml) [†]	100	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mI.E./ml) [†]	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio Typ 1 (1/8 Verdünnung) [†]	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio Typ 2 (1/8 Verdünnung) [†]	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio Typ 3 (1/8 Verdünnung) [†]	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml) [†]	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = Anzahl der Kinder

[†] Allgemein anerkannter cut-off-Wert, der eine Schutzwirkung anzeigt.

* Nach der Auffrischimpfung hatten 94,4 % der Kinder mit einer Impfung im Alter von 2, 4, 12 Monaten bzw. 97,0 % der Kinder mit einer Impfung im Alter von 3, 5, 11 Monaten eine Anti-PRP-Konzentration ≥ 1 µg/ml, was einen Langzeitschutz anzeigt.

Für Diphtherie, Tetanus, Polio, Hepatitis B und Hib wurden serologische Korrelate für eine Schutzwirkung festgelegt. Es existiert kein serologisches Schutzkorrelat für Pertussis. Da jedoch die Immunantwort auf die Pertussis-Antigene nach Verabreichung von Infanrix hexa und Infanrix (DTPa-Impfstoff) gleich ist, wird erwartet, dass die Schutzwirkung der beiden Impfstoffe gleich ist.

Schutzwirkung gegen Pertussis

Der klinische Schutz der Pertussis-Komponente von Infanrix (DTPa-Impfstoff) gegen eine typische, den WHO-Kriterien entsprechende Pertussiserkrankung (≥ 21 Tage anfallsartiger Husten) nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen wurde in folgenden Studien gezeigt:

Studie	Land	Impfschema	Impfstoff-Wirksamkeit	Anmerkung
Haushaltskontaktstudie (prospektiv verblindet)	Deutschland	3,4,5 Monate	88,7 %	Aufgrund der Daten über Sekundärkontakte, die in Haushalten mit einem typischen Pertussisfall erhoben wurden.
Wirksamkeitsstudie (vom NIH = National Institute of Health, USA gesponsert)	Italien	2,4,6 Monate	84 %	In einer Folgeuntersuchung der gleichen Kohorte wurde die Wirksamkeit bis zu 60 Monate nach Beendigung der Grundimmunisierung ohne eine Boosterimpfung gegen Pertussis bestätigt.

Persistenz der Immunantwort

Die Persistenz der Immunantwort auf Infanrix hexa wurde im Rahmen eines 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas (im Alter von 2, 3, 4; 3, 4, 5 oder 2, 4, 6 Monaten) und einer Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr bei Kindern im Alter von 4 bis 8 Jahren untersucht. Eine schützende Immunität gegen die drei Poliovirus-Typen und PRP wurde bei mindestens 91,0 % der Kinder und gegen Diphtherie und Tetanus bei mindestens 64,7 % der Kinder beobachtet. Mindestens 25,4 % (Anti-PT), 97,5 % (Anti-FHA) und 87,0 % (Anti-PRN) der Kinder waren seropositiv gegen die Pertussiskomponenten.

Anteil der Kinder mit seroprotektiven/seropositiven Antikörpertitern nach der Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit Infanrix hexa

Antikörper (cut-off-Wert)	Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren		Kinder im Alter von 7 bis 8 Jahren	
	N	%	N	%
Anti-Diphtherie (0,1 I.E./ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-Tetanus (0,1 I.E./ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mI.E./ml)	250 [§] 171 [§]	85,3 86,4	207 [§] 149 [§]	72,1 77,2
Anti-Polio Typ 1 (1/8 Verdünnung)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio Typ 2 (1/8 Verdünnung)	187	95,7	148	91,2
Anti-Polio Typ 3 (1/8 Verdünnung)	174	97,7	144	97,2
Anti-PRP (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = Anzahl der Kinder

* Proben, die mit dem ELISA-Test eine Diphtherie-Antikörperkonzentration < 0,1 I.E./ml ergaben, wurden erneut mit dem Verozellen-Neutralisationstest getestet (Cut-off-Wert für die Seroprotektion ≥ 0,016 I.E./ml): 96,5 % der Kinder hatten schützende Antikörperspiegel.

[§] Anzahl der Kinder aus 2 klinischen Studien

Nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen und einer Auffrischimpfung mit Infanrix hexa wurde eine Persistenz der seroprotektiven Antikörperkonzentrationen gegen Hepatitis B (≥ 10 mI.E./ml) bei ≥ 85 % der Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren, bei ≥ 72 % der Kinder im Alter von 7 bis 8 Jahren, bei ≥ 60 % der Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren und bei 53,7 % der Kinder im Alter von 14 bis 15 Jahren gezeigt. Nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen plus Auffrischimpfung blieben die seroprotektiven Antikörperkonzentrationen gegen Hepatitis B bei ≥ 48 % der Kinder im Alter von 11 bis 12 Jahren bestehen.

Das immunologische Gedächtnis gegen Hepatitis B wurde bei Kindern im Alter von 4 bis 15 Jahren bestätigt. Diese Kinder hatten Infanrix hexa zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung im Säuglingsalter erhalten. Wenn eine zusätzliche Dosis eines monovalenten Hepatitis-B-Impfstoffes verabreicht wurde, wurde eine protektive Immunität bei mindestens 93 % der Kinder beobachtet.

Immunogenität bei Säuglingen und Kleinkindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit dTpa geimpft wurden

Die Immunogenität von Infanrix hexa bei Säuglingen und Kleinkindern von gesunden Müttern, die in der 27. bis 36. Schwangerschaftswoche mit dTpa geimpft wurden, wurde in zwei klinischen Studien untersucht.

Infanrix hexa wurde den Säuglingen gleichzeitig mit einem 13-valenten Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff entweder im Rahmen eines 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas im Alter von 2, 4 und 6 Monaten oder 2, 3 und 4 Monaten ($n = 241$) oder im Rahmen eines 2-Dosen-Grundimmunisierungsschemas im Alter von 3 und 5 Monaten oder 2 und 4 Monaten ($n = 27$) verabreicht. Dieselben Säuglinge bzw. Kleinkinder erhielten Infanrix hexa im Alter von 11 bis 18 Monaten als Auffrischimpfung ($n = 229$).

Nach der Grundimmunisierung und nach der Auffrischimpfung zeigten immunologische Daten keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Immunantworten von Säuglingen und Kleinkindern auf die Diphtherie-, Tetanus-, Hepatitis-B-, inaktivierten Poliovirus-, *Haemophilus-influenzae*-Typ-b- oder Pneumokokken-Antigene durch die Impfung der Mütter mit dTpa.

Es wurden niedrigere Antikörperkonzentrationen gegen Pertussis-Antigene nach der Grundimmunisierung (PT, FHA und PRN) und nach der Auffrischimpfung (PT, FHA) bei Säuglingen und Kleinkindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit dTpa geimpft wurden, beobachtet. Die Steigerung der Anti-Pertussis-Antikörperkonzentrationen vom Zeitpunkt vor der Auffrischimpfung bis 1 Monat nach der Auffrischimpfung lag bei Säuglingen und Kleinkindern sowohl von Müttern, die mit dTpa geimpft wurden, als auch von Müttern, die mit Placebo geimpft wurden, im gleichen Bereich. Dies zeigt ein wirksames Priming des Immunsystems. In Ermangelung von Korrelaten für den Schutz gegen Pertussis muss die klinische Relevanz dieser Beobachtungen noch vollständig verstanden werden. Aktuelle epidemiologische Daten zur Erkrankung mit Pertussis nach der Durchführung maternaler Immunisierung mit dTpa lassen jedoch keine klinische Relevanz dieser immunologischen Beeinträchtigung erkennen.

Immunogenität bei Frühgeborenen

Die Immunogenität von Infanrix hexa wurde in 3 Studien mit ca. 300 Frühgeborenen (geboren nach 24 bis 36 Schwangerschaftswochen) unter Anwendung eines 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas im Alter von 2, 4 und 6 Monaten untersucht. Bei ca. 200 Frühgeborenen wurde die Immunogenität einer Auffrischimpfung im Alter von 18 bis 24 Monaten untersucht.

Einen Monat nach der Grundimmunisierung hatten mindestens 98,7 % der Kinder schützende Antikörperspiegel gegen Diphtherie, Tetanus und Poliovirus-Typ 1 und 2. Mindestens 90,9 % der Kinder hatten seroprotektive Antikörperspiegel gegen die Hepatitis B-, PRP- und Poliovirus-Typ 3-Antigene. Alle Kinder waren seropositiv für Antikörper gegen FHA und PRN und 94,9 % waren seropositiv für PT-Antikörper.

Einen Monat nach der Auffrischimpfung hatten mindestens 98,4 % der Kinder seroprotektive oder seropositive Antikörperspiegel gegen jedes der Antigene außer gegen PT (mind. 96,8 %) und Hepatitis B (mind. 88,7 %). Die Steigerung der Immunantwort durch die Auffrischimpfung auf das 15- bis 235-fache der Antikörperkonzentration zeigt, dass Frühgeborene eine ausreichende Grundimmunisierung für alle Antigene von Infanrix hexa aufwiesen.

In einer Nachbeobachtungsstudie, die mit 74 Kindern ca. 2,5 bis 3 Jahre nach der Auffrischimpfung durchgeführt wurde, hatten noch 85,3 % der Kinder schützende Antikörperspiegel gegen Hepatitis B. Mindestens 95,7 % der Kinder hatten schützende Antikörperspiegel gegen die drei Poliovirus-Typen und PRP.

Erfahrung nach der Markteinführung

Ergebnisse einer Langzeit-Studie in Schweden zeigen, dass azelluläre Pertussis-Impfstoffe bei Säuglingen wirksam sind, die die Grundimmunisierung mit 3 und 5 Monaten und eine Auffrischimpfung im Alter von ca. 12 Monaten erhalten haben. Allerdings deuten die Daten darauf hin, dass die Schutzwirkung gegen Pertussis im Alter von 7 bis 8 Jahren bei diesem Impfschema (3-5-12 Monate) möglicherweise abnimmt. Dies lässt bei Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren, die vorher nach diesem Impfschema (3-5-12 Monate) geimpft wurden, eine zweite Auffrischimpfung gerechtfertigt erscheinen.

Die Effektivität der Hib-Komponente von Infanrix hexa wurde in einer ausgedehnten Post-Marketing-Surveillance-Studie in Deutschland untersucht. Über einen Zeitraum von 7 Jahren betrug die Effektivität der Hib-Komponenten von zwei hexavalenten Impfstoffen, von denen einer Infanrix hexa war, 89,6 % nach vollständiger Grundimmunisierung und 100 % nach vollständiger Grundimmunisierung plus Auffrischimpfung (unabhängig von der Hib-Komponente, die zur Grundimmunisierung verwendet wurde).

Die Ergebnisse der laufenden routinemäßigen nationalen Surveillance in Italien zeigen, dass Infanrix hexa die durch Hib verursachten Erkrankungen bei Säuglingen wirksam kontrolliert, wenn die Grundimmunisierung mit 3 und 5 Monaten und eine Auffrischimpfung im Alter von ca. 11 Monaten erfolgt. Über einen Zeitraum von 6 Jahren seit 2006, in dem hauptsächlich Infanrix hexa als Impfstoff mit Hib-Komponente mit einer Abdeckung von über 95 % verwendet wurde, konnten die invasiven Erkrankungen durch Hib gut unter Kontrolle gehalten werden. Durch die passive Surveillance wurden 4 bestätigte Hib-Fälle bei italienischen Kindern unter 5 Jahren berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften wird für Impfstoffe nicht verlangt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheit, spezifischen Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Kompatibilität der Bestandteile lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver mit der Hib-Komponente:

Laktose (wasserfrei)

Suspension mit der DTPa-HBV-IPV-Komponente:

Natriumchlorid (NaCl)

Medium 199, bestehend hauptsächlich aus Aminosäuren, Mineralsalzen, Vitaminen

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Stabilitätsdaten zeigen, dass die Impfstoff-Komponenten bei Temperaturen bis 25°C für 72 Stunden stabil sind. Am Ende dieser Zeitspanne muss Infanrix hexa entweder verwendet oder verworfen werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi).

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butylgummi).

Packungsgrößen zu 1 und 10 mit oder ohne Nadeln/Kanülen sowie eine Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Lagerung der Fertigspritze mit der DTPa-HBV-IPV-Suspension kann sich eine klare Flüssigkeit und eine weiße Ablagerung bilden. Dies ist eine normale Beobachtung.

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

Der Impfstoff wird rekonstituiert, indem man der Durchstechflasche mit dem darin enthaltenen Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt. Vor der Verabreichung ist die Mischung gründlich zu schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist.

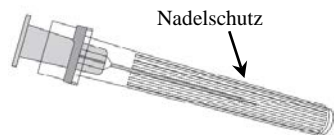
Die Trübung des rekonstituierten Impfstoffes erscheint etwas stärker als die der flüssigen Komponente allein. Dies ist eine normale Beobachtung.

Die Impfstoff-Suspension ist vor und nach der Rekonstitution per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

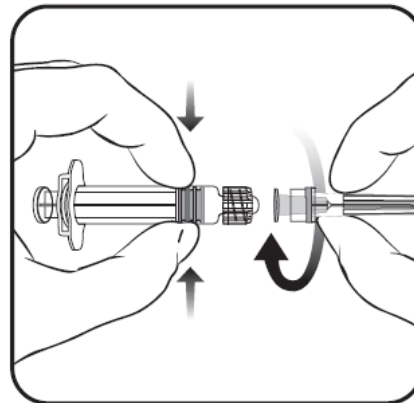
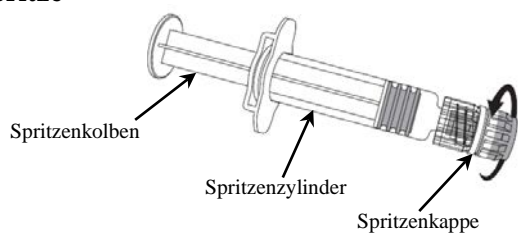
Die Fertigspritze wird entweder mit Luer-Steckansatz (Ceramic Coated Treatment, CCT) oder mit Luer-Lock-Gewindeansatz (Plastic Rigid Tip Cap, PRTC) geliefert.

- **Anleitung für die Handhabung einer Fertigspritze mit Luer-Lock-Gewindeansatz (PRTC)**

Nadel



Spritze



1. Halten Sie den **Spritzenzylinder** in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die **Spritzenkappe** entgegen dem Uhrzeigersinn ab.
2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Abbildung).
3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
4. Rekonstituieren Sie den Impfstoff wie oben beschrieben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine 20, rue Fleming,
1300 Wavre
Belgien

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapur

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76,
D-35041 Marburg
Deutschland

GlaxoSmithKline Biologicals Kft
Homoki Nagy István utca 1.
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für

Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 FERTIGSPRITZE OHNE NADEL/KANÜLE****10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 10 FERTIGSPRITZEN OHNE NADELN/KANÜLEN****1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 FERTIGSPRITZE MIT 2 NADELN/KANÜLEN****10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 10 FERTIGSPRITZEN MIT 20 NADELN/KANÜLEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Infanrix hexa - Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie (D)-, Tetanus (T)-, Pertussis (azelluläre Komponenten) (Pa)-, Hepatitis B (rDNA) (HBV)-, Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV)- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Nach Auflösung, 1 Dosis (0,5 ml):

Diphtherie-Toxoid ¹	≥ 30 I.E.
Tetanus-Toxoid ¹	≥ 40 I.E.
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene (Pertussis-Toxoid ¹ , Filamentöses Hämagglutinin ¹ , Pertactin ¹)	25, 25, 8 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ²	10 Mikrogramm
Polioviren (inaktiviert), Typ 1, 2, 3	40, 8, 32 D.E.
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) ² konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein	10 Mikrogramm ca. 25 Mikrogramm

¹ adsorbiert an Al(OH)₃

0,5 Milligramm Al³⁺

² adsorbiert an AlPO₄

0,32 Milligramm Al³⁺

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Laktose (wasserfrei)
Natriumchlorid
Medium 199, bestehend hauptsächlich aus Aminosäuren, Mineralsalzen, Vitaminen
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Durchstechflasche: Pulver
Fertigspritze: Suspension

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze
1 Dosis (0,5 ml)

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen
10 x 1 Dosis (0,5 ml)

1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze + 2 Nadeln/Kanülen
1 Dosis (0,5 ml)

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen + 20 Nadeln/Kanülen
10 x 1 Dosis (0,5 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/152/001 – 1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze ohne Nadel/Kanüle
EU/1/00/152/002 – 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen
EU/1/00/152/005 – 1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze mit 2 Nadeln/Kanülen
EU/1/00/152/006 – 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen mit 20 Nadeln/Kanülen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 10 FERTIGSPRITZEN OHNE
NADELN/KANÜLEN FÜR 50ER BÜNDELPACKUNG (5 X 10) (OHNE BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Infanrix hexa - Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie (D)-, Tetanus (T)-, Pertussis (azelluläre Komponenten) (Pa)-, Hepatitis B (rDNA) (HBV)-, Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV)- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Nach Auflösung, 1 Dosis (0,5 ml):

Diphtherie-Toxoid ¹	≥ 30 I.E.
Tetanus-Toxoid ¹	≥ 40 I.E.
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene (Pertussis-Toxoid ¹ , Filamentöses Hämagglutinin ¹ , Pertactin ¹)	25, 25, 8 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ²	10 Mikrogramm
Polioviren (inaktiviert), Typ 1, 2, 3	40, 8, 32 D.E.
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) ² konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein	10 Mikrogramm ca. 25 Mikrogramm
¹ adsorbiert an Al(OH) ₃	0,5 Milligramm Al ³⁺
² adsorbiert an AlPO ₄	0,32 Milligramm Al ³⁺

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Laktose (wasserfrei)
Natriumchlorid
Medium 199, bestehend hauptsächlich aus Aminosäuren, Mineralsalzen, Vitaminen
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Durchstechflasche: Pulver
Fertigspritze: Suspension

Teil einer Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen

10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen
10 x 1 Dosis (0,5 ml)

Verkauf der Einzelpackungen unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/152/021 – 50er-Bündelpackung (5 x 10) ohne Nadeln/Kanülen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
50ER BÜNDELPACKUNG (5 X 10) (ÄUSSERES BÜNDELETTIKETT ZUM AUFBRINGEN
AUF DIE TRANSPARENTE FOLIE, MIT BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Infanrix hexa - Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Diphtherie (D)-, Tetanus (T)-, Pertussis (azelluläre Komponenten) (Pa)-, Hepatitis B (rDNA) (HBV)-, Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV)- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Nach Auflösung, 1 Dosis (0,5 ml):

Diphtherie-Toxoid ¹	≥ 30 I.E.
Tetanus-Toxoid ¹	≥ 40 I.E.
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene (Pertussis-Toxoid ¹ , Filamentöses Hämagglutinin ¹ , Pertactin ¹)	25, 25, 8 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ²	10 Mikrogramm
Polioviren (inaktiviert), Typ 1, 2, 3	40, 8, 32 D.E.
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) ² konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein	10 Mikrogramm ca. 25 Mikrogramm

¹ adsorbiert an Al(OH)₃

0,5 Milligramm Al³⁺

² adsorbiert an AlPO₄

0,32 Milligramm Al³⁺

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Laktose (wasserfrei)
Natriumchlorid
Medium 199, bestehend hauptsächlich aus Aminosäuren, Mineralsalzen, Vitaminen
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Durchstechflasche: Pulver
Fertigspritze: Suspension

Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen
ohne Nadeln/Kanülen
50 x 1 Dosis (0,5 ml)

Verkauf der Einzelpackungen unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Intramuskuläre Anwendung
Vor Gebrauch gut schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: MM/JJJJ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/152/021 – 50er-Bündelpackung (5 x 10) ohne Nadeln/Kanülen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
DURCHSTECHFLASCHE MIT HIB-PULVER**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hib für Infanrix hexa
Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis

6. WEITERE ANGABEN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
FERTIGSPRITZE MIT DTPA HBV IPV-SUSPENSION**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

DTPa HBV IPV für Infanrix hexa
Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Infanrix hexa, Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Diphtherie (D)-, Tetanus (T)-, Pertussis (azelluläre Komponenten) (Pa)-, Hepatitis B (rDNA) (HBV)-, Poliomyelitis (inaktiviert) (IPV)- und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Konjugatimpfstoff (adsorbiert).

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind diesen Impfstoff erhält, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieser Impfstoff wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Infanrix hexa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Infanrix hexa erhält?
3. Wie ist Infanrix hexa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Infanrix hexa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Infanrix hexa und wofür wird es angewendet?

Infanrix hexa ist ein Impfstoff, der verwendet wird, um Ihr Kind vor folgenden sechs Krankheiten zu schützen:

- **Diphtherie:** eine schwere bakterielle Infektion, die hauptsächlich die Atemwege und gelegentlich die Haut betrifft. Es kommt zum Anschwellen der Atemwege, was starke Schwierigkeiten beim Atmen und in manchen Fällen auch Erstickten verursachen kann. Die Bakterien setzen außerdem ein Gift frei, das zu Nervenschäden, Herzproblemen und sogar zum Tod führen kann.
- **Tetanus:** Tetanusbakterien gelangen durch Schnittverletzungen, Kratzer oder Wunden der Haut in den Körper. Wunden, die besonders gefährdet für eine Tetanus-Infektion sind, sind Verbrennungen, Brüche, tiefe Wunden oder Wunden, die durch Erde, Staub, Pferdemist oder Holzsplitter verunreinigt sind. Die Bakterien setzen ein Gift frei, das Muskelsteifheit, schmerzhafte Muskelkrämpfe und Krampfanfälle bis hin zum Tod verursachen kann. Die Muskelkrämpfe können so stark sein, dass sie Knochenbrüche der Wirbelsäule verursachen können.
- **Keuchhusten (Pertussis):** eine hochinfektiöse Erkrankung, die die Atemwege betrifft. Die Krankheit verursacht schwere Hustenanfälle, die zu Atemproblemen führen können. Der Husten wird oft von einem „keuchenden“ Geräusch begleitet. Der Husten kann ein bis zwei Monate oder länger anhalten. Keuchhusten kann auch zu Ohrinfektionen, lang andauernder Bronchitis, Lungenentzündung, Krampfanfällen und Hirnschäden bis hin zum Tod führen.
- **Hepatitis B:** wird durch das Hepatitis-B-Virus verursacht. Es bewirkt eine Schwellung der Leber. Das Virus tritt in Körperflüssigkeiten wie Blut, Samen, Scheidensekreten oder Spucke (Speichel) infizierter Personen auf.

- **Kinderlähmung:** Eine Virusinfektion, die oftmals nur eine leichte Erkrankung auslöst. In manchen Fällen kann sie jedoch sehr schwerwiegend sein und zu bleibenden Schäden oder auch zum Tod führen. Kinderlähmung kann zur Bewegungsunfähigkeit der Muskeln führen (Muskellähmung). Sie betrifft auch die Muskeln, die zum Atmen oder Gehen benötigt werden. Die Gliedmaßen, die von der Krankheit betroffen sind, können schmerzhaft verformt sein.
- ***Haemophilus influenzae* Typ b (Hib):** kann eine Hirnhautentzündung verursachen. Dies kann zu schweren Problemen wie geistigem Zurückbleiben (Retardierung), Lähmung, Taubheit, Epilepsie oder teilweiser Erblindung führen. Eine Hib-Infektion kann auch eine Schwellung des Kehlkopfdeckels verursachen, die zum Erstickungstod führen kann. Seltener kann es auch zur Infektion des Blutes, des Herzens, der Lungen, der Knochen und der Gelenke sowie der Gewebe von Augen und Mund kommen.

Wie Infanrix hexa wirkt

- Infanrix hexa hilft dem Körper Ihres Kindes einen eigenen Schutz (Antikörper) aufzubauen. Diese Antikörper schützen Ihr Kind vor diesen Krankheiten.
- Wie jeder Impfstoff schützt Infanrix hexa möglicherweise nicht alle geimpften Kinder vollständig.
- Der Impfstoff kann keine der Erkrankungen verursachen, vor denen er Ihr Kind schützt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Infanrix hexa erhält?

Infanrix hexa darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch ist auf:
 - Infanrix hexa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffes
 - Formaldehyd
 - Neomycin oder Polymyxin (Antibiotika)
 Eine allergische Reaktion kann sich durch juckenden Hautausschlag, Atemnot und Schwellung des Gesichts oder der Zunge äußern.
- wenn Ihr Kind schon einmal eine allergische Reaktion auf eine Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis B, Kinderlähmung oder *Haemophilus influenzae* Typ b gezeigt hat;
- wenn bei Ihrem Kind innerhalb von 7 Tagen nach einer früheren Impfung mit einem Impfstoff gegen Keuchhusten Störungen des Nervensystems aufgetreten sind;
- wenn Ihr Kind eine schwere Infektion mit Fieber (über 38°C) hat.
Ein leichter Infekt wie z. B. eine Erkältung dürfte unproblematisch sein, Sie sollten jedoch zuerst mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

Infanrix hexa darf nicht angewendet werden, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Ihr Kind zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Ihr Kind Infanrix hexa erhält.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Infanrix hexa Ihrem Kind verabreicht wird,

- wenn Ihr Kind nach einer früheren Impfung mit Infanrix hexa oder einem anderen Keuchhusten-Impfstoff irgendwelche Probleme hatte, insbesondere:
 - Fieber (über 40°C) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung
 - Kollaps oder „schockähnlicher“ Zustand innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung
 - anhaltendes Schreien über drei Stunden und länger innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung

- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von drei Tagen nach der Impfung
- wenn Ihr Kind an einer nicht-diagnostizierten oder fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder an einer unkontrollierten Epilepsie leidet. Der Impfstoff sollte erst verabreicht werden, wenn die Erkrankung unter Kontrolle ist;
- wenn Ihr Kind eine verstärkte Blutungsneigung hat oder leicht Blutergüsse bekommt;
- wenn Ihr Kind zu Fieberkrämpfen neigt oder diese in der Familie aufgetreten sind;
- wenn Ihr Kind nach der Impfung teilnahmslos werden sollte oder Krampfanfälle hat, kontaktieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt. Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“;
- wenn Ihr Kind sehr früh geboren wurde (Geburt vor oder in der 28. Schwangerschaftswoche), können innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten. Bei diesen Kindern kann eine Überwachung der Atmung über einen Zeitraum von 48 bis 72 Stunden nach der Verabreichung der ersten zwei oder drei Dosen von Infanrix hexa notwendig sein.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Ihr Kind zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Ihr Kind mit Infanrix hexa geimpft wird.

Anwendung von Infanrix hexa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise empfehlen, Ihrem Kind vor oder unmittelbar nach der Verabreichung von Infanrix hexa ein Arzneimittel zur Fiebersenkung (wie Paracetamol) zu geben. Damit können einige der Nebenwirkungen von Infanrix hexa (Fieberreaktionen) abgeschwächt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen, oder wenn Ihr Kind kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten hat.

Infanrix hexa enthält Neomycin und Polymyxin

Dieser Impfstoff enthält Neomycin und Polymyxin (Antibiotika). Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Ihr Kind schon einmal eine allergische Reaktion auf diese Bestandteile gezeigt hat.

3. Wie ist Infanrix hexa anzuwenden?

Wie viel verabreicht wird

- Ihr Kind wird insgesamt zwei oder drei Impfungen im Abstand von jeweils mindestens zwei oder einem Monat(en) zwischen jeder Impfung erhalten.
- Der Arzt oder die Arzthelferin wird Ihnen mitteilen, wann Ihr Kind zur nächsten Impfung kommen soll.
- Wenn weitere Impfungen, so genannte Auffrischimpfungen, erforderlich sind, wird der Arzt es Ihnen sagen.

Wie der Impfstoff verabreicht wird

- Infanrix hexa wird als Injektion in den Muskel verabreicht.
- Der Impfstoff darf nie in ein Blutgefäß oder in die Haut verabreicht werden.

Wenn Ihr Kind eine Impfung versäumt hat

- Wenn Ihr Kind einen vereinbarten Impftermin versäumt hat, ist es wichtig, dass Sie einen neuen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren.
- **Stellen Sie sicher, dass Ihr Kind die gesamte Impfserie abschließt. Andernfalls ist Ihr Kind möglicherweise nicht vollständig vor den Erkrankungen geschützt.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Allergische Reaktionen

Sollte bei Ihrem Kind eine allergische Reaktion auftreten, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Anzeichen können sein:

- Hautausschläge, die jucken oder bläschenförmig sein können
- Schwellung der Augen und des Gesichts
- Atem- oder Schluckbeschwerden
- plötzlicher Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit

Diese Reaktionen treten im Allgemeinen sehr bald nach Verabreichung des Impfstoffes auf. Sprechen Sie umgehend mit einem Arzt, wenn diese nach Verlassen der Arztpraxis auftreten.

Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihrem Kind eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- Kollaps
- Phasen der Bewusstlosigkeit oder Wahrnehmungseinschränkung
- Krampfanfälle – mit oder ohne Fieber

Diese Nebenwirkungen sind sehr selten nach Infanrix hexa wie nach anderen Impfstoffen gegen Keuchhusten aufgetreten. Sie treten normalerweise 2 bis 3 Tage nach der Impfung auf.

Andere Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig (Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können): Schläfrigkeit; Appetitlosigkeit; Fieber von 38°C oder höher; Schwellung, Schmerzen, Rötung an der Injektionsstelle; ungewöhnliches Schreien; Reizbarkeit; Ruhelosigkeit.

Häufig (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Impfstoffdosen auftreten können): Durchfall; Erbrechen; Fieber höher als 39,5°C; Schwellung größer als 5 cm oder Verhärtung an der Injektionsstelle; Unruhe.

Gelegentlich (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 100 Impfstoffdosen auftreten können): Infektion der oberen Atemwege; Müdigkeit; Husten; ausgedehnte Schwellung an der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde.

Selten (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 1.000 Impfstoffdosen auftreten können): Bronchitis; Hautausschlag; Lymphknotenschwellung an Hals, Achsel oder Leiste (Lymphadenopathie); über das normale Maß hinaus auftretende Blutungen oder Blutergüsse (Thrombozytopenie); bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt vor oder in der 28. Schwangerschaftswoche) können innerhalb von 2-3 Tagen nach der Impfung längere Atempausen auftreten; vorübergehende Atempausen (Apnoen); Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachens, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann (Angioödem); Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde; Bläschen.

Sehr selten (Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10.000 Impfstoffdosen auftreten können): Juckreiz (Dermatitis).

Erfahrungen mit dem Hepatitis-B-Impfstoff

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in extrem seltenen Fällen mit Hepatitis-B-Impfstoff berichtet: Lähmung; Taubheitsgefühl oder Schwäche in Armen und Beinen (Neuropathie); Entzündung einiger Nerven, möglicherweise mit Missempfindungen wie Kribbeln und „Ameisenlaufen“ oder Verlust des Gefühls bzw. der normalen Bewegung (Guillain-Barré-Syndrom); Schwellung oder Infektion des Gehirns (Enzephalopathie, Enzephalitis); Entzündung der Hirnhäute (Meningitis).

Der ursächliche Zusammenhang zum Impfstoff ist nicht erwiesen.

Über das normale Maß hinaus auftretende Blutungen oder Blutergüsse (Thrombozytopenie) wurden mit Hepatitis-B-Impfstoffen berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Infanrix hexa aufzubewahren?

- Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht einfrieren. Durch Gefrieren wird der Impfstoff zerstört.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Ihr Kind es nicht mehr verwendet. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Infanrix hexa enthält

Die Wirkstoffe sind:

Diphtherie-Toxoid ¹	mind. 30 Internationale Einheiten (I.E.)
Tetanus-Toxoid ¹	mind. 40 Internationale Einheiten (I.E.)
<i>Bordetella pertussis</i> -Antigene	
Pertussis-Toxoid ¹	25 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin ¹	25 Mikrogramm
Pertactin ¹	8 Mikrogramm
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ^{2,3}	10 Mikrogramm
Poliomyelitisviren (inaktiviert)	
Typ 1 (Mahoney-Stamm) ⁴	40 D-Antigeneinheiten
Typ 2 (MEF-1-Stamm) ⁴	8 D-Antigeneinheiten
Typ 3 (Saukett-Stamm) ⁴	32 D-Antigeneinheiten
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) ³	10 Mikrogramm
konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein	ca. 25 Mikrogramm
¹ adsorbiert an Aluminiumhydroxid (Al(OH) ₃)	0,5 Milligramm Al ³⁺
² hergestellt in Hefezellen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) durch rekombinante DNA-Technologie	
³ adsorbiert an Aluminiumphosphat (AlPO ₄)	0,32 Milligramm Al ³⁺
⁴ vermehrt in VERO-Zellen	

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hib-Pulver: Laktose (wasserfrei)

DTPa-HBV-IPV-Suspension: Natriumchlorid (NaCl), Medium 199, bestehend hauptsächlich aus Aminosäuren, Mineralsalzen und Vitaminen, Wasser für Injektionszwecke

Wie Infanrix hexa aussieht und Inhalt der Packung

- Die Diphtherie-, Tetanus-, azelluläre Pertussis-, Hepatitis-B-, inaktivierte Poliomyelitis (DTPa-HBV-IPV)-Komponente ist eine weiße, leicht milchige Flüssigkeit, die in einer Fertigspritze (0,5 ml) geliefert wird.
- Die Hib-Komponente ist ein weißes Pulver, das in einer Durchstechflasche geliefert wird.
- Beide Komponenten werden miteinander vermischt, unmittelbar bevor Ihr Kind die Injektion erhält. Die Mischung ist eine weiße, leicht milchige Flüssigkeit.
- Infanrix hexa ist in Einzel- und Zehnerpackungen mit oder ohne Nadeln/Kanülen sowie in einer Fünffziger-Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen erhältlich.
- Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bei Lagerung der Fertigspritze mit der DTPa-HBV-IPV-Suspension kann sich eine klare Flüssigkeit und eine weiße Ablagerung bilden. Dies ist eine normale Beobachtung.

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

Der Impfstoff wird rekonstituiert, indem man der Durchstechflasche mit dem darin enthaltenen Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt. Vor der Verabreichung ist die Mischung gründlich zu schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist.

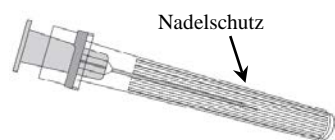
Die Trübung des rekonstituierten Impfstoffes erscheint etwas stärker als die der flüssigen Komponente allein. Dies ist eine normale Beobachtung.

Die Impfstoff-Suspension ist vor und nach der Rekonstitution per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

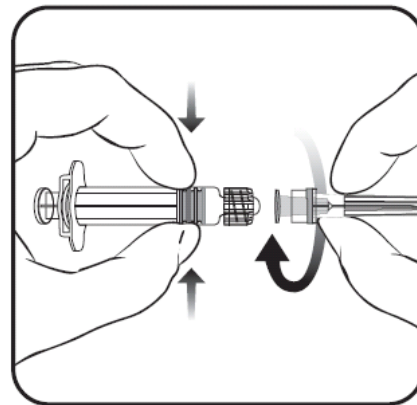
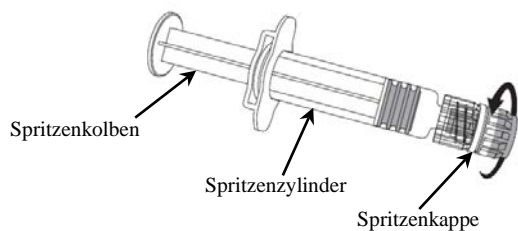
Die Fertigspritze wird entweder mit Luer-Steckansatz (Ceramic Coated Treatment, CCT) oder mit Luer-Lock-Gewindeansatz (Plastic Rigid Tip Cap, PRTC) geliefert.

- **Anleitung für die Handhabung einer Fertigspritze mit Luer-Lock-Gewindeansatz (PRTC)**

Nadel



Spritze



1. Halten Sie den **Spritzenzylinder** in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.
2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Abbildung).
3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.
4. Rekonstituieren Sie den Impfstoff wie oben beschrieben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.