

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexacima, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Hexacima, suspensie voor injectie

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis¹ (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd	niet minder dan 20 IE ^{2,4} (30 Lf)
Tetanustoxoïd	niet minder dan 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> -antigenen	
Pertussistoxoïd	25 microgram
Filamenteus hemagglutinine	25 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigeeneenheden ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigeeneenheden ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigeeneenheden ⁶
Hepatitis B-oppervlakteantigeen ⁷	10 microgram
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide	12 microgram
(polyribosylribitolfosfaat)	
geconjugeerd aan tetanuseiwit	22-36 microgram

¹ Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al³⁺)

² Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval (p=0,95) en niet minder dan 30 IE als gemiddelde waarde

³ Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval (p=0,95)

⁴ Of equivalente activiteit bepaald door een immunogeniciteitsevaluatie

⁵ Gekweekt in Verocellen

⁶ Deze antigeenhoeveelheden zijn strikt hetzelfde als de hoeveelheden die eerder werden uitgedrukt als 40-8-32 D-antigeeneenheden, respectievelijk voor virustype 1, 2 en 3, bij meting met een andere geschikte immunochemische methode.

⁷ Geproduceerd in gistcellen (*Hansenula polymorpha*) door middel van recombinant-DNA-technologie

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B die worden gebruikt tijdens het fabricageproces (zie rubriek 4.3).

Hulpstof met bekend effect

Fenylalanine85 microgram

(Zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Hexacima is een witachtige, troebele suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie bij zuigelingen en peuters vanaf 6 weken oud tegen difterie, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis en invasieve ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (Hib).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatie

De primaire vaccinatie bestaat uit 2 doses (met een interval van minimaal 8 weken) of 3 doses (met een interval van minimaal 4 weken), overeenkomstig de officiële aanbevelingen.

Alle vaccinatieschema's, waaronder het EPI-schema (*Expanded Program on Immunisation*) van de WHO op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken, mogen worden gebruikt ongeacht of er bij de geboorte een dosis hepatitis B-vaccin is gegeven.

Wanneer een dosis hepatitis B-vaccin werd toegediend bij de geboorte:

- kan Hexacima worden gebruikt voor aanvullende doses hepatitis B-vaccin vanaf de leeftijd van 6 weken. Als er vóór deze leeftijd een tweede dosis hepatitis B-vaccin noodzakelijk is, dient monovalent hepatitis B-vaccin te worden gebruikt.
- kan Hexacima worden gebruikt voor een vaccinatieschema met gemengd hexavalent/pentavalent/gecombineerd hexavalent-vaccin in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

Boostervaccinatie

Na een primair vaccinatieschema met twee doses Hexacima moet een booster dosis worden gegeven.

Na een primair vaccinatieschema met drie doses Hexacima moet een booster dosis worden gegeven.

Booster doses moeten minstens 6 maanden na de laatste 'priming'-dosis en overeenkomstig de officiële aanbevelingen worden toegediend. Er dient minimaal een dosis Hib-vaccin toegediend te worden.

Ter aanvulling:

Als er geen hepatitis B-vaccinatie heeft plaatsgevonden bij de geboorte, is het noodzakelijk om een booster dosis hepatitis B-vaccin te geven. Hexacima kan als booster worden overwogen.

Als er bij de geboorte een hepatitis B-vaccin is toegediend, kan na drie doses primaire vaccinatie Hexacima of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin als booster worden toegediend.

Hexacima kan als booster worden gebruikt bij mensen die eerder gevaccineerd zijn met een ander hexavalent vaccin of een pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin in combinatie met een monovalent hepatitis B-vaccin.

EPI-schema van de WHO (6, 10, 14 weken):

Na een EPI-schema van de WHO moet een booster dosis worden gegeven

- er dient minimaal een booster dosis van het poliovaccin worden gegeven
- als er geen hepatitis B-vaccin bij geboorte is gegeven, moet een booster dosis hepatitis B-vaccin worden gegeven
- Hexacima kan worden overwogen voor de booster

Andere pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Hexacima bij zuigelingen jonger dan 6 weken zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij oudere kinderen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

De vaccinatie dient te worden uitgevoerd via intramusculaire (IM) injectie. De aanbevolen injectieplaatsen zijn (bij voorkeur) het anterolaterale gebied van het bovenbeen of bij oudere kinderen (mogelijk vanaf de leeftijd van 15 maanden) de deltaspiër.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na eerdere toediening van Hexacima.

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor sporenresiduen (glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B), voor eender welk pertussisvaccin of na eerdere toediening van Hexacima of een vaccin met dezelfde componenten of bestanddelen.

Vaccinatie met Hexacima is gecontra-indiceerd als de persoon een encefalopathie met onbekende oorzaak heeft doorgemaakt die optrad binnen 7 dagen na eerdere vaccinatie met een pertussisbevattend vaccin (cellulair of acellulair pertussisvaccin).

In deze gevallen moet vaccinatie tegen pertussis worden gestopt en moet de vaccinatierreeks worden voortgezet met difterie-, tetanus-, hepatitis B-, poliomyelitis- en Hib-vaccins.

Het pertussisvaccin mag niet worden toegediend aan personen met ongecontroleerde neurologische aandoeningen of ongecontroleerde epilepsie tot er een behandelingsregime voor de aandoening is vastgesteld, de aandoening is gestabiliseerd en het voordeel duidelijk opweegt tegen het risico.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hexacima voorkomt geen ziekte veroorzaakt door andere pathogenen dan *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B-virus, poliovirus of *Haemophilus influenzae* type b. Er kan echter worden verwacht dat hepatitis D wordt voorkomen door immunisatie, aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-antigeen) uitsluitend optreedt in combinatie met een hepatitis B-infectie.

Hexacima beschermt niet tegen hepatitis veroorzaakt door andere pathogenen, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- en hepatitis E-virus, of door andere leverpathogenen.

Vanwege de lange incubatietijd van hepatitis B is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijks niet tegen hepatitis B-infectie.

Hexacima beschermt niet tegen infectieziekten veroorzaakt door andere typen van *Haemophilus influenzae* of tegen meningitis met andere oorzaak.

Voorafgaand aan immunisatie

Immunisatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan matige tot ernstige met koorts gepaard gaande acute ziekte of infectie. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts is geen contra-indicatie.

Vaccinatie moet worden voorafgegaan door een beoordeling van de medische voorgeschiedenis van de persoon (met name eerdere vaccinaties en mogelijke bijwerkingen). De toediening van Hexacima moet zorgvuldig worden afgewogen bij personen met een voorgeschiedenis van een ernstige of heftige reactie binnen 48 uur na een eerdere injectie met een vaccin met vergelijkbare componenten.

Vóór de injectie van een biologisch geneesmiddel moet degene die verantwoordelijk is voor de toediening alle bekende voorzorgsmaatregelen nemen voor de preventie van allergische of andere reacties. Net als bij alle injecteerbare vaccins, moet altijd direct adequate medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor het geval zich na de toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

De beslissing om volgende doses van pertussisbevattende vaccins te geven, dient zorgvuldig te worden overwogen als bekend is dat een van de volgende verschijnselen is opgetreden na de toediening van een pertussisbevattend vaccin:

- temperatuur van $\geq 40^{\circ}\text{C}$ binnen 48 uur na vaccinatie, die niet te wijten is aan een andere identificeerbare oorzaak;
- collaps of een op shock lijkende toestand (hypotone-hyporesponsieve episode) binnen 48 uur na vaccinatie;
- aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende ≥ 3 uur, optredend binnen 48 uur na vaccinatie;
- convulsies met of zonder koorts binnen 3 dagen na vaccinatie.

Er kunnen omstandigheden zijn, zoals een hoge pertussisincidentie, waarin de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de eventuele risico's.

Een voorgeschiedenis van koortsstuipen, een familiale voorgeschiedenis van convulsies of van wiegendood (SIDS) vormen geen contra-indicatie voor het gebruik van Hexacima. Personen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen dienen wel nauwlettend gevolgd te worden omdat dergelijke bijwerkingen binnen 2 tot 3 dagen na vaccinatie kunnen plaatsvinden.

Als na eerdere toediening van een vaccin met tetanustoxoïd het syndroom van Guillain-Barré of brachiale neuritis is opgetreden, moet de beslissing om een tetanustoxoïdbevattend vaccin toe te dienen worden gebaseerd op zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen tegen mogelijke risico's, zoals de vraag of de primaire vaccinatie al dan niet is voltooid. Vaccinatie is gewoonlijk gerechtvaardigd bij personen bij wie de primaire vaccinatie niet is voltooid (d.w.z. wanneer er minder dan drie doses zijn toegediend).

De immunogeniciteit van het vaccin kan worden verminderd door immunosuppressieve behandeling of immuundeficiëntie. Het wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na een dergelijke behandeling of ziekte. Niettemin wordt de vaccinatie van personen met chronische immuundeficiëntie (zoals HIV-infectie) aanbevolen, zelfs als de antilichaamrespons beperkt kan zijn.

Speciale populaties

Er zijn van 105 premature zuigelingen gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van Hexacima bij premature zuigelingen. Zoals verwacht is er bij premature zuigelingen een lagere immuunrespons waargenomen voor sommige antigenen wanneer die indirect worden vergeleken met voldragen zuigelingen, ofschoon er seroprotectieve niveaus zijn bereikt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens betreffende de veiligheid verzameld voor premature zuigelingen (geboren na ≤ 37 weken zwangerschap) in klinische onderzoeken.

Wanneer de primaire immunisatiereeks aan zeer premature zuigelingen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt gegeven, moet rekening worden gehouden met het potentiële risico van apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48 tot 72 uur. Dit geldt in het bijzonder voor zuigelingen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het voordeel van vaccinatie in deze groep zuigelingen groot is, dient vaccinatie niet te worden nagelaten of uitgesteld. Immunoresponsen op het vaccin zijn niet onderzocht binnen de context van genetisch polymorfisme.

Bij personen met chronisch nierfalen is een verminderde hepatitis B-respons waargenomen en toediening van extra doses hepatitis B-vaccin moet worden overwogen afhankelijk van het antilichaamniveau tegen hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen (anti-HBsAg).

Immunogeniciteitsgegevens bij aan HIV blootgestelde zuigelingen (geïnficeerd en niet-geïnficeerd) toonden aan dat Hexacima immunogeen is in de mogelijk immunodeficiënte populatie van aan HIV blootgestelde zuigelingen, ongeacht hun HIV-status bij de geboorte (zie rubriek 5.1). Er werd bij deze populatie geen specifiek veiligheidsprobleem waargenomen.

Voorzorgen bij gebruik

Niet toedienen door middel van intravasculaire, intradermale of subcutane injectie.

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient het vaccin met voorzichtigheid te worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis omdat er een bloeding kan optreden na intramusculaire toediening.

Syncope kan voorkomen na, of zelfs voor, eender welke vaccinatie als psychogene reactie op een injectie met een naald. Er dienen procedures gehanteerd te worden om een val en letsel te voorkomen en om syncope te behandelen.

Interferentie met laboratoriumonderzoek

Aangezien Hib-kapselpolysacharide-antigeen wordt uitgescheiden in de urine, kan binnen 1 tot 2 weken na vaccinatie sprake zijn van een positieve urinetest. Daarom moet Hib-infectie tijdens deze periode met andere tests worden bevestigd.

Hexacima bevat fenylalanine, kalium en natrium

Dit middel bevat 85 microgram fenylalanine in elke dosis van 0,5 ml. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor personen met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen ‘kaliumvrij’ en ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hexacima kan tegelijk worden toegediend met een geconjugeerd pneumokokkenpolysacharidevaccin, vaccins die mazelen, bof, rode hond (MMR) en varicella bevatten, rotavirusvaccins, een geconjugeerd meningokokken C-vaccin of een geconjugeerd meningokokkenvaccin uit groep A, C, W-135 en Y, omdat er geen klinisch relevante interferentie van de antilichaamrespons op elk van de antigenen is aangetoond.

In geval gelijktijdige toediening van een ander vaccin wordt overwogen, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Hexacima mag niet worden gemengd met andere vaccins of andere parenteraal toegediende geneesmiddelen.

Er is geen significante klinische interactie gemeld met andere behandelingen of biologische middelen, behalve met immunosuppressieve therapie (zie rubriek 4.4).

Voor interferentie met laboratoriumonderzoek, zie rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing. Dit vaccin is niet bedoeld voor toediening aan vrouwen die zwanger kunnen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij personen die Hexacima kregen, waren de meest gemelde reacties onder meer pijn op de injectieplaats, prikkelbaarheid, huilen en erytheem op de injectieplaats. Na de eerste dosis werd een iets hogere reactogeniciteit waargenomen vergeleken met de daaropvolgende doses.

De veiligheid van Hexacima bij kinderen ouder dan 24 maanden is niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Voor de classificering van de bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiecategorie worden bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en toezicht na marktintroductie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreactie
	Zelden	Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie (verminderde eetlust)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Huilen, slaperigheid
	Vaak	Abnormaal huilen (langdurig huilen)
	Zelden	Convulsies met of zonder koorts*
	Zeer zelden	Hypotone reacties of hypotone-hyporesponsieve episoden (HHE)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken
	Vaak	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) Prikkelbaarheid Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats
	Vaak	Verharding op de injectieplaats
	Soms	Koorts (lichaamstemperatuur $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) Knobbeltje op de injectieplaats
	Zelden	Uitgebreide zwelling van een ledemaat†

*Bijwerkingen gemeld bij spontane rapportage.

†Zie rubriek Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Uitgebreide zwelling van een ledemaat: bij kinderen is melding gemaakt van omvangrijke reacties op de injectieplaats (>50 mm), waaronder uitgebreide zwelling van een ledemaat vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met erytheem, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en verdwijnen spontaan binnen 3-5 dagen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van het aantal eerdere doses acellulair pertussisbevattend vaccin, met een hoger risico na de 4e dosis.

Potentiële bijwerkingen

Dit zijn bijwerkingen gemeld met andere vaccins die een of meer actieve bestanddelen of andere componenten van Hexacima bevatten en niet direct met Hexacima.

Zenuwstelselaandoeningen

- Er is melding gedaan van brachiale neuritis en het syndroom van Guillain-Barré na toediening van een tetanustoxoïdbevattend vaccin.
- Er is melding gedaan van perifere neuropathie (polyradiculoneuritis, gezichtsverlamming), optische neuritis, demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel (multipale sclerose) na toediening van een hepatitis B-antigeenbevattend vaccin.
- Encefalopathie/encefalitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Apneu bij zeer vroeg geboren zuigelingen (≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Na vaccinatie met vaccins die *Haemophilus influenzae* type b bevatten, kan een oedemateuze reactie in een of beide onderste ledematen optreden. Als deze reactie optreedt, dan is dat voornamelijk na primaire injecties en binnen de eerste paar uren na de vaccinatie. Gerelateerde verschijnselen kunnen onder meer zijn: cyanose, roodheid, voorbijgaande purpura en hevig huilen. Alle gebeurtenissen verdwijnen spontaan binnen 24 uur zonder sequelae.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, gecombineerd bacterieel en viraal vaccin, ATC-code: J07CA09

De immunogeniciteit van Hexacima bij kinderen ouder dan 24 maanden is niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Resultaten voor elk van de componenten worden in de onderstaande tabellen samengevat:

Tabel 1: Seroprotectie-/Seroconversiepercentages* één maand na een primaire vaccinatie reeks met 2 of 3 doses Hexacima

Antilichaamdrempelwaarden		Twee doses	Drie doses		
		3, 5 Maanden	6, 10, 14 weken	2, 3, 4 Maanden	2, 4, 6 Maanden
		N=249**	N=123 tot 220†	N=322††	N=934 tot 1270‡
		%	%	%	%
Anti-difterie (≥0,01 IE/ml)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tetanus (≥0,01 IE/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Seroconversie‡‡) (Vaccinrespons§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Seroconversie‡‡) (Vaccinrespons§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥10 mIE/ml)	Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte	/	99,0	/	99,7
	Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/verdunding))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunding))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunding))		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥0,15 microgram/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0

* Algemeen aanvaarde surrogaten (PT, FHA) of correlaten van bescherming (overige componenten)

N = aantal geanalyseerde personen (per-protocolgroep)

** 3, 5 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Finland, Zweden)

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika)

†† 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Finland)

‡ 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Argentinië, Mexico, Peru) en met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Costa Rica en Colombia)

‡‡ Seroconversie: een minstens viervoudige toename ten opzichte van het niveau voorafgaand aan vaccinatie (voorafgaand aan dosis 1)

§ Vaccinrespons: in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan vaccinatie van <8 ELISA-eenheden/ml, moet de antilichaamconcentratie na vaccinatie ≥8 ELISA-eenheden/ml zijn. In andere gevallen moet de antilichaamconcentratie na vaccinatie gelijk zijn aan of hoger zijn dan de concentratie voorafgaand aan vaccinatie

Tabel 2: Seroprotectie-/Seroconversiepercentages* één maand na boostervaccinatie met Hexacima

Antilichaamdrempelwaarden		Boostervaccinatie op een leeftijd van 11-12 maanden na een primaire kuur van twee doses	Boostervaccinatie tijdens het tweede levensjaar na een primaire kuur van drie doses		
		3, 5 Maanden	6, 10, 14 Weken	2, 3, 4 Maanden	2, 4, 6 Maanden
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 tot 396‡
		%	%	%	%
Anti-difterie (≥0,1 IE/ml)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tetanus (≥0,1 IE/ml)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Seroconversie‡‡) (Vaccinrespons§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Seroconversie‡‡) (Vaccinrespons§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥10 mIE/ml)	Met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte	/	100,0	/	99,7
	Zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/verdunding))		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunding))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunding))		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥1,0 microgram/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3

* Algemeen aanvaarde surrogaten (PT, FHA) of correlaten van bescherming (overige componenten)

N = aantal geanalyseerde personen (per-protocolgroep)

** 3, 5 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Finland, Zweden)

† 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika)

†† 2, 3, 4 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Finland)

‡ 2, 4, 6 maanden zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Mexico) en met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Costa Rica en Colombia)

‡‡ Seroconversie: een minstens viervoudige toename ten opzichte van het niveau voorafgaand aan vaccinatie (voorafgaand aan dosis 1)

§ Vaccinrespons: in geval van een antilichaamconcentratie voorafgaand aan vaccinatie (voorafgaand aan dosis 1) van <8 ELISA-eenheden/ml, moet de antilichaamconcentratie na boostervaccinatie ≥8 ELISA-eenheden/ml zijn. In andere gevallen moet de antilichaamconcentratie na boostervaccinatie gelijk zijn aan of hoger zijn dan de concentratie voorafgaand aan vaccinatie (voorafgaand aan dosis 1)

Immuunresponsen op Hib en pertussisantigenen na 2 doses op een leeftijd van 2 en 4 maanden

Bij een subgroep proefpersonen die op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden Hexacima kregen (N=148) werden na 2 doses de immuunresponsen op Hib-antigenen (PRP-antigenen) en pertussisantigenen (PT- en FHA-antigenen) beoordeeld. De immuunresponsen op PRP-, PT- en FHA-antigenen die een maand na 2 doses die werden toegediend op een leeftijd van 2 en 4 maanden werden waargenomen, waren vergelijkbaar met de immuunresponsen die werden waargenomen een maand na 2 toegediende doses op een leeftijd van 3 en 5 maanden:

- een anti PRP titer $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ werd aangetroffen bij 73,0% van de personen
- een anti-PT-vaccinrespons bij 97,9% van de personen
- een anti-FHA-vaccinrespons bij 98,6% van de personen.

Persistentie van de immuunrespons

Studies naar de persistentie op lange termijn van door vaccin geïnduceerde antilichamen in verschillende primaire reeksen bij zuigelingen/kleuters volgend op een hepatitis B-vaccinatie wel of niet toegediend bij de geboorte, hebben onderhoudslevels aangetoond boven de erkende beschermingsniveaus of antilichaamdrempelwaardes voor antigeenvaccins (zie tabel 3).

Tabel 3: Seroprotectiepercentages^a op een leeftijd van 4,5 jaar na vaccinatie met Hexacima

Antilichaamdrempelwaarden	Primair bij 6-10-14 weken en booster bij 15-18 maanden		Primair bij 2-4-6 maanden en booster bij 12-24 months
	Zonder hepatitis B bij de geboorte	Met hepatitis B bij de geboorte	Met hepatitis B bij de geboorte
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difterie (≥0,01 IE/ml) (≥0,1 IE/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tetanus (≥0,01 IE/ml) (≥0,1 IE/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^e (≥8 ELISA-eenheden/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥8 ELISA-eenheden/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥10 mIE/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio type 1 (≥8 (1/verdunding))	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunding))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunding))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥0,15 microgram/ml)	98,8	100	100

N = aantal geanalyseerde personen (per-protocol groep)

a Algemeen geaccepteerde surrogaten (PT, FHA) of correlaten van bescherming (overige componenten)

b 6, 10, 14 weken met en zonder hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Republiek Zuid-Afrika)

c 2, 4, 6 maanden met hepatitis B-vaccinatie bij de geboorte (Colombia)

d Vanwege OPV Nationale Immunisatiedagen in het land konden de resultaten van Polio niet geanalyseerd worden.

e 8 ELISA-eenheden/ml komt overeen met 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification in Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ELISA). LLOQ waarde voor anti-PT and anti-FHA is 2 ELISA-eenheden/ml

De persistentie van de immuunresponsen tegen de hepatitis B-component van Hexacima werd beoordeeld bij zuigelingen die met twee verschillende schema's waren behandeld.

Voor een primaire zuigelingenreeks van 2 doses op de leeftijd van 3 en 5 maanden zonder hepatitis B bij de geboorte, gevolgd door een peuterbooster op de leeftijd van 11-12 maanden, werd 53,8% van de kinderen serobeschermd (anti-HBsAg ≥10 mIE/ml) op de leeftijd van 6 jaar. 96,7% vertoonde een anamnestiche respons na een provocatiedosis met een op zichzelf staand hepatitis B-vaccin.

Voor een primaire reeks bestaande uit één dosis hepatitis B-vaccin bij de geboorte, gevolgd door een zuigelingenreeks van 3 doses op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden zonder een peuterbooster, werd 49,3% van de kinderen serobeschermd (anti-HBsAg ≥10 mIE/ml) op de leeftijd van 9 jaar. 92,8% vertoonde een anamnestiche respons na een provocatiedosis met een op zichzelf staand hepatitis B-vaccin.

Deze gegevens ondersteunen het aanhoudende immuungeheugen dat wordt geïnduceerd bij zuigelingen die met Hexacima worden behandeld.

Immuunresponsen op Hexacima bij premature zuigelingen

Immuunresponsen op Hexacima-antigenen bij (105) premature zuigelingen (geboren na een zwangerschapsperiode van 28 tot 36 weken), waaronder 90 zuigelingen die werden gebaard door vrouwen die gedurende de zwangerschap waren gevaccineerd met het Tdap-vaccin en 15 zuigelingen die waren gebaard door vrouwen die tijdens de zwangerschap niet waren gevaccineerd werden beoordeeld na een primair vaccinatieschema van 3 doses bij een leeftijd van 2, 3 en 4 maanden oud en een boosterdosering bij een leeftijd van 13 maanden.

Een maand na de primaire vaccinatie hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie ($\geq 0,01$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,01$ IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥ 8 (1/verdunding)); 89,8% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥ 10 IE/ml) en 79,4% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes ($\geq 0,15$ µg/ml).

Een maand na de boosterdosering hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie ($\geq 0,1$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,1$ IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥ 8 (1/verdunding)); 94,6% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥ 10 IE/ml) en 90,6% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes (≥ 1 µg/ml).

Wat betreft pertussis ontwikkelde een maand na de primaire vaccinatie 98,7% en 100% van de proefpersonen ≥ 8 EU/ml aan antilichamen tegen respectievelijk PT- en FHA-antigenen. Een maand na de boosterdosering ontwikkelde 98,8% van de proefpersonen ≥ 8 EU/ml aan antilichamen tegen zowel PT- als FHA-antigenen. Concentraties van pertussis-antilichamen namen 13 maal toe na de primaire vaccinatie en 6 tot 14 maal na de boosterdosering.

Immuunresponsen op Hexacima bij zuigelingen gebaard door vrouwen die tijdens de zwangerschap werden gevaccineerd met Tdap

Immuunresponsen op Hexacima-antigenen bij voldragen (109) en premature (90) zuigelingen die werden gebaard door vrouwen die tijdens hun zwangerschap werden gevaccineerd met het Tdap-vaccin (bij 24 tot 36 weeks zwangerschap) werden beoordeeld na een primair vaccinatieschema van 3 doses op een leeftijd van 2, 3 en 4 maanden oud en een boosterdosering op een leeftijd van 13 (premature zuigelingen) of 15 (voldragen zuigelingen) maanden oud.

Een maand na de primaire vaccinatie hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie ($\geq 0,01$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,01$ IE/ml) en poliovirus types 1 en 3 (≥ 8 (1/verdunding)); 97,3% van de proefpersonen had seroprotectie tegen poliovirus type 2 (≥ 8 (1/verdunding)); 94,6% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥ 10 IE/ml) en 88,0% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes ($\geq 0,15$ µg/ml).

Een maand na de boosterdosering hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie ($\geq 0,1$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,1$ IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥ 8 (1/verdunding)); 93,9% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥ 10 IE/ml) en 94,0% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes (≥ 1 µg/ml).

Wat betreft pertussis ontwikkelde een maand na de primaire vaccinatie 99,4% en 100% van de proefpersonen ≥ 8 EU/ml aan antilichamen tegen respectievelijk PT- en FHA-antigenen. Een maand na de boosterdosering ontwikkelde 99,4% van de proefpersonen ≥ 8 EU/ml aan antilichamen tegen zowel PT- als FHA-antigenen. Concentraties van pertussis-antilichamen namen 5 tot 9 maal toe na de primaire vaccinatie en 8 tot 19 maal na de boosterdosering.

Immuunrespons op Hexacima bij aan HIV blootgestelde zuigelingen

Immuunresponsen op Hexacima-antigenen bij 51 aan HIV blootgestelde zuigelingen (9 geïnfecteerd en 42 niet geïnfecteerd) werden geëvalueerd na een primaire vaccinatiekuur met 3 doses op de leeftijd van 6, 10 en 14 weken oud en een boosterdosering bij 15 tot 18 maanden oud.

Eén maand na de primaire vaccinatie waren alle zuigelingen serobeschermd tegen difterie ($\geq 0,01$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,01$ IE/ml), poliovirus type 1, 2 en 3 (≥ 8 (1/verdunding), hepatitis B (≥ 10 IE/ml), en meer dan 97,6% voor invasieve Hib-ziekten ($\geq 0,15$ µg/ml).

Eén maand na de boosterdosering waren alle proefpersonen serobeschermd tegen difterie ($\geq 0,1$ IE/ml), tetanus ($\geq 0,1$ IE/ml), poliovirus type 1, 2 en 3 (≥ 8 (1/verdunding), hepatitis B (≥ 10 IE/ml) en meer dan 96,6% voor invasieve Hib-ziekten (≥ 1 µg/ml).

Voor wat betreft pertussis ontwikkelde 100% van de proefpersonen 1 maand na primaire vaccinatie antilichamen ≥ 8 EU/ml tegen zowel PT- als FHA-antigenen. Eén maand na de booster dosis ontwikkelde 100% van de proefpersonen antilichamen ≥ 8 EU/ml tegen zowel PT- als FHA-antigenen. Seroconversiepercentages, gedefinieerd als een minimale 4-voudige toename in vergelijking met het prevaccinatie niveau (vóór dosis 1), waren 100% in de aan HIV blootgestelde en geïnfecteerde groep voor anti-PT en anti-FHA; en 96,6% voor anti-PT en 89,7% voor anti-FHA in de aan HIV blootgestelde en niet-geïnfecteerde groep.

Werkzaamheid en effectiviteit in de bescherming tegen pertussis

De beschermende werking van de acellulaire pertussisantigenen (aP-antigenen) in Hexacima tegen de meest ernstige, door de WHO gedefinieerde typische pertussis (≥ 21 dagen paroxysmaal hoesten) is gedocumenteerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij zuigelingen met een primaire reeks van 3 doses van een DTaP-vaccin in een hoog-endemisch land (Senegal). Uit dit onderzoek bleek de noodzaak van een booster dosis bij peuters. Het vermogen van de aP-antigenen in Hexacima om de incidentie van pertussis in de kindertijd op lange termijn te reduceren en de pertussisziekte onder controle te houden, is aangetoond in een 10 jaar durende nationale surveillance inzake pertussis in Zweden met het pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin waarbij werd gevaccineerd bij 3, 5 en 12 maanden. De resultaten van een langetermijnfollow-up tonen een zeer sterke afname van de pertussisincidentie na de tweede dosis, ongeacht het gebruikte vaccin.

Werkzaamheid in de bescherming tegen Hib invasieve ziekte

De werkzaamheid van combinatievaccins met DTaP en Hib (pentavalent en hexavalent, inclusief vaccins die het Hib-antigeen bevatten dat ook in Hexacima aanwezig is) tegen invasieve ziekte veroorzaakt door Hib is aangetoond in Duitsland met een uitgebreid postmarketingsurveillance onderzoek (over een follow-upperiode van vijf jaar). De werkzaamheid bedroeg 96,7% voor de volledige primaire reeks en 98,5% voor de booster dosis (ongeacht de priming).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale tolerantieonderzoeken.

Op de injectieplaatsen werden chronische histologische inflammatoire veranderingen waargenomen die naar verwachting langzaam herstellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffsfaat
Kaliumdiwaterstoffsfaat
Trometamol
Sucrose
Essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine
Natriumhydroxide, azijnzuur of zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

Voor adsorbens: zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere vaccins of geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Stabiliteitsgegevens laten zien dat de vaccincomponenten gedurende 72 uur stabiel zijn bij temperaturen tot 25°C. Aan het einde van deze periode moet Hexacima worden gebruikt of worden weggegooid. Deze gegevens zijn slechts bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te instrueren in geval zich een tijdelijke temperatuuroverschrijding heeft voorgedaan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hexacima in voorgevulde spuit

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met plunjerstop (halobutyl) en een Luer-lock-adapter met een beschermdopje (halobutyl + polypropreen). Verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).

Verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal).

Verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

Hexacima in injectieflacons

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (halobutyl).

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hexacima in voorgevulde spuit

Voor het gebruik moet de voorgevulde injectiespuit worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

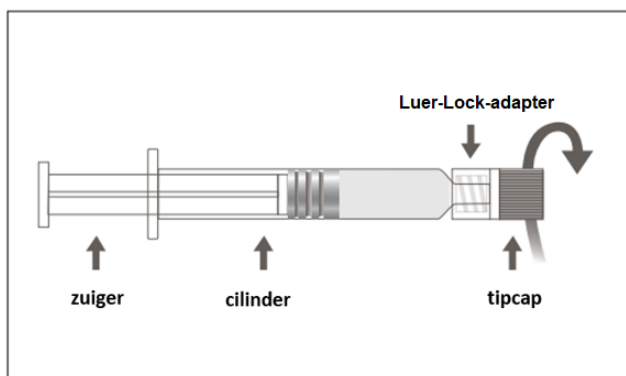
Vorbereitung voor toediening

Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.

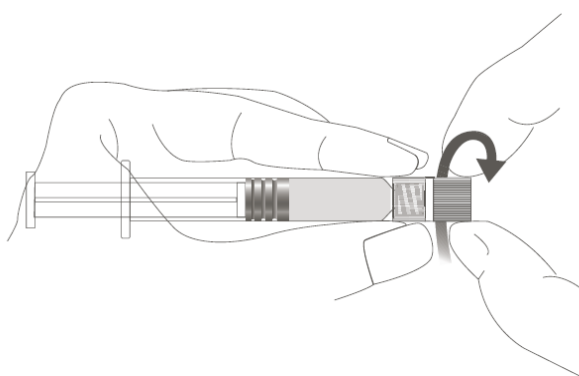
De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.

Instructies voor gebruik van de voorgevulde Luer-Lock-spuit

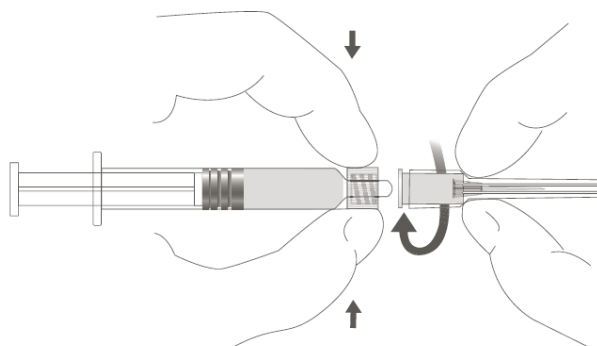
Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met harde tipcap



Stap 1: Houd de Luer-Lock-adapter met één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.

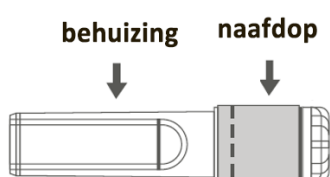


Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock-adapter van de spuit tot u lichte weerstand voelt.



Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock

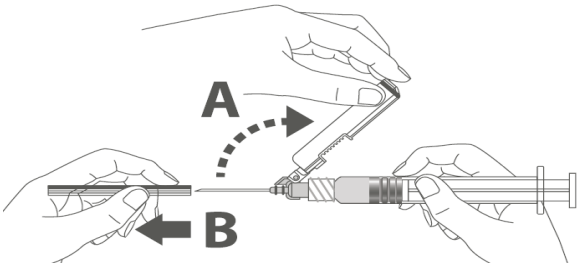
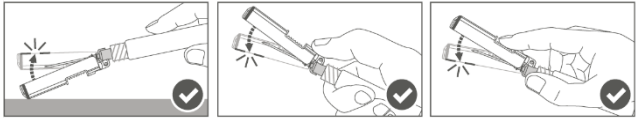
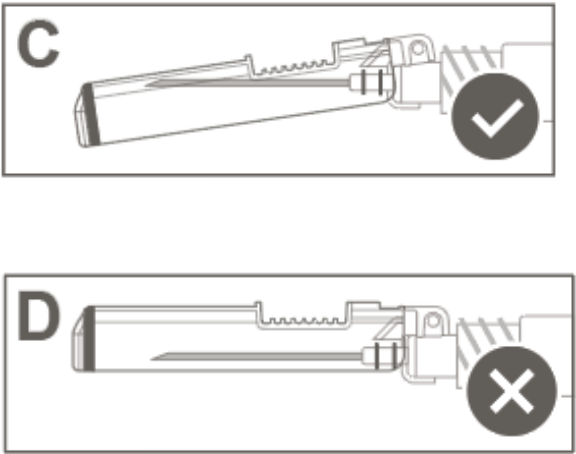
Afbeelding B: veiligheidsnaald (in behuizing)



Afbeelding C: onderdelen van de veiligheidsnaald (gebruiksklaar)



Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer-Lock spuit en naald voor te bereiden voor bevestiging.

Stap 3: Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer. Stap 4: A: Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek. B: Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.	
Stap 5: Nadat de injectie is voltooid, vergrendelt (activeert) u het veiligheidsschild door middel van een van de drie (3) geïllustreerde eenhandstechnieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie. Opmerking: activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”	
Stap 6: Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet volledig vergrendeld (geactiveerd) zijn zoals getoond in Afbeelding C. Opmerking: wanneer de naald volledig vergrendeld (geactiveerd) is, moet deze in een hoek ten opzichte van het veiligheidsschild staan. Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild <u>NIET</u> volledig is vergrendeld (niet geactiveerd).	
Waarschuwing: probeer niet de naaldbeveiliging te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.	

Hexacima in injectieflacons

De flacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt. Voor het gebruik moet de injectieflacon worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

De suspensie dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Als er vreemde deeltjes en/of afwijkingen in het fysieke aspect worden waargenomen, dient de injectieflacon te worden afgevoerd.

Met een injectiespuit wordt een dosis van 0,5 ml opgetrokken.

Afval

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk

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

Hexacima in injectieflacons

EU/1/13/828/001

Hexacima in voorgevulde spuiten

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003

EU/1/13/828/004

EU/1/13/828/005

EU/1/13/828/006

EU/1/13/828/007

EU/1/13/828/008

EU/1/13/828/009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2013

Datum van laatste verlenging: 08 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Sanofi Winthrop Industrie
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
Frankrijk

Sanofi Health Argentina S.A
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentinië

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville
BP 101, 27100 Val de Reuil
Frankrijk

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville
BP 101, 27100 Val de Reuil
Frankrijk

Sanofi Winthrop Industrie
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden voor dit geneesmiddel vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hexacima – Kartonnen doos voor voorgevulde spuit zonder naald, met één losse naald, met twee losse naalden. Verpakking van 1 of 10.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexacima, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd (geadsorbeerd)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis¹ (0,5 ml) bevat:

• Difterietoxoïd	≥20 IE (30 Lf)
• Tetanustoxoïd	≥40 IE (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigenen: Pertussistoxoïd/Filamenteus hemagglutinine	25/25 mcg
• Poliovirus (geïnactiveerd) Type 1/2/3	29/7/26 DE
• Hepatitis B-oppervlakteantigeen	10 mcg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide	12 mcg
geconjugeerd aan tetanuseiwit	22-36 mcg

¹ Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al³⁺)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumwaterstoffosfaat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Trometamol

Sucrose

Essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine

Natriumhydroxide, azijnzuur of zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) zonder naald

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) met 1 naald

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) met 10 naalden

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) met 2 naalden

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) met 20 naalden

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) met 1 veiligheidsnaald

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) met 10 veiligheidsnaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Scan hier **QR-code om in te voegen** of raadpleeg <https://hexacima.info.sanofi>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk

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

EU/1/13/828/002
EU/1/13/828/003
EU/1/13/828/004
EU/1/13/828/005
EU/1/13/828/006
EU/1/13/828/007
EU/1/13/828/008
EU/1/13/828/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket – Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hexacima, suspensie voor injectie
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hexacima – Kartonnen doos voor injectieflacon. Verpakking van 10.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexacima, suspensie voor injectie

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd (geadsorbeerd)

DTaP-IPV-HB-Hib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis¹ (0,5 ml) bevat:

• Difterietoxoïd	≥20 IE (30 Lf)
• Tetanustoxoïd	≥40 IE (10 Lf)
• Bordetella pertussis antigenen: Pertussistoxoïd/Filamenteus hemagglutinine	25/25 mcg
• Poliovirus (geïnactiveerd) Type 1/2/3	29/7/26 DE
• Hepatitis B-oppervlakteantigeen	10 mcg
• <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide	12 mcg
geconjugeerd aan tetanuseiwit	22-36 mcg

¹ Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al³⁺)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumwaterstoffosfaat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Trometamol

Sucrose

Essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine

Natriumhydroxide, azijnzuur of zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie

10 injectieflacons (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan hier **QR-code om in te voegen** of raadpleeg <https://hexacima.info.sanofi>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk

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

EU/1/13/828/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket – Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hexacima, suspensie voor injectie
DTaP-IPV-HB-Hib
i.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Hexacima, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor hem/haar.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hexacima en waarvoor wordt dit middel toegediend?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hexacima en waarvoor wordt dit middel toegediend?

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) is een vaccin dat wordt toegediend om te beschermen tegen infectieziekten.

Hexacima helpt beschermen tegen difterie, tetanus, pertussis (kinkhoest), hepatitis B, poliomyelitis (polio) en ernstige ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b. Hexacima wordt toegediend aan kinderen in de leeftijd vanaf zes weken.

Het vaccin zorgt ervoor dat het lichaam zijn eigen bescherming (antilichamen) aanmaakt tegen de bacteriën en virussen die de volgende uiteenlopende infecties veroorzaken:

- Difterie is een infectieziekte die doorgaans eerst de keel aantast. Daar veroorzaakt de infectie pijn en zwelling die kan leiden tot verstikking. De bacterie die de ziekte veroorzaakt, maakt ook een toxine (gifstof) aan dat schade kan toebrengen aan hart, nieren en zenuwen.
- Tetanus (ook wel kaakklem genoemd) wordt doorgaans veroorzaakt doordat de tetanusbacterie een diepe wond binnendringt. De bacterie maakt een toxine (gifstof) aan die spasmen (krachtige samentrekkingen) van de spieren veroorzaakt, met ademhalingsproblemen en de mogelijkheid van verstikking als gevolg.
- Pertussis (dikwijls kinkhoest genoemd) is een zeer besmettelijke ziekte van de luchtwegen. De ziekte gaat gepaard met ernstige hoestaanvallen die de ademhaling kunnen belemmeren. Het hoesten gaat vaak gepaard met een gierende ademhaling. De hoest kan een tot twee maanden of nog langer aanhouden. Kinkhoest kan ook oorontstekingen, luchtweginfecties (bronchitis) die lang kunnen duren, longinfecties (longontsteking), insulten, hersenbeschadiging en zelfs de dood veroorzaken.
- Hepatitis B wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus. Hierbij is de lever gezwollen (ontsteking). Bij sommige mensen kan het virus lang in het lichaam aanwezig blijven en uiteindelijk tot ernstige leverproblemen leiden, waaronder leverkanker.
- Poliomyelitis (dikwijls polio genoemd) wordt veroorzaakt door virussen die de zenuwen aantasten. De aandoening kan leiden tot verlamming of spierzwakte, meestal van de benen. Verlamming van de ademhalings- en slikspieren kan dodelijk zijn.
- Infecties met *Haemophilus influenzae* type b (dikwijls Hib genoemd) zijn ernstige bacteriële

infecties. Ze kunnen meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaken, waardoor hersenbeschadiging, doofheid, epilepsie of gedeeltelijke blindheid kunnen ontstaan. De infectie kan ook ontstekingen en zwellingen van de keel veroorzaken, waardoor problemen met slikken en de ademhaling ontstaan. Daarnaast kan de infectie andere delen van het lichaam aantasten zoals het bloed, de longen, de huid, de botten en de gewrichten.

Belangrijke informatie over de geboden bescherming

- Hexacima helpt alleen deze ziekten te voorkomen als ze worden veroorzaakt door de bacteriën of virussen waartegen het vaccin is gericht. Uw kind kan ziekten krijgen met vergelijkbare verschijnselen als ze worden veroorzaakt door andere bacteriën of virussen.
- Het vaccin bevat geen levende bacteriën of virussen en kan geen van de infectieziekten veroorzaken waartegen het bescherming biedt.
- Dit vaccin beschermt niet tegen infecties veroorzaakt door andere typen van *Haemophilus influenzae* of tegen hersenvliesontsteking veroorzaakt door andere micro-organismen.
- Hexacima beschermt niet tegen infectie veroorzaakt door andere ziekteverwekkers, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- of hepatitis E-virus.
- Vanwege het feit dat de symptomen van hepatitis B een lange periode nodig hebben om zich te openbaren, is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.
- Zoals bij elk vaccin geldt dat Hexacima mogelijk niet 100% van de kinderen die het vaccin krijgen beschermt.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Om zeker te zijn dat Hexacima geschikt is voor uw kind, is het belangrijk dat u het uw arts of verpleegkundige vertelt als een van de onderstaande punten van toepassing is op uw kind. Als er iets is wat u niet begrijpt, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om uitleg.

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- Uw kind heeft ademhalingsproblemen of zwellingen in het gezicht gehad na toediening van Hexacima (anafylactische reactie).
- Uw kind is allergisch:
 - voor één van de werkzame bestanddelen,
 - voor één van de hulpstoffen die staan genoemd in rubriek 6,
 - voor glutaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine of polymyxine B. Deze stoffen worden namelijk gebruikt in het fabricageproces.
 - Of uw kind heeft een allergische reactie gehad na een eerdere toediening van Hexacima of van een ander vaccin tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib.
- Uw kind heeft een ernstige reactie gehad waarbij de hersenen zijn aangetast (encefalopathie) binnen 7 dagen na eerdere inenting met een kinkhoestvaccin (acellulaire of cellulaire pertussis).
- Uw kind heeft een niet onder controle gebrachte of ernstige ziekte van de hersenen (niet-gestabiliseerde neurologische aandoening) of niet-gestabiliseerde epilepsie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan uw kind wordt toegediend:

- Als uw kind een matige of hoge temperatuur of een acute ziekte (bijv. koorts, keelpijn, hoesten, verkoudheid of griep) heeft. Het kan nodig zijn de vaccinatie met Hexacima uit te stellen tot uw kind beter is.

- Als uw kind een van de volgende verschijnselen heeft gehad nadat er een pertussisvaccin is toegediend, moet zorgvuldig worden nagedacht voor er wordt besloten om verdere doses te geven van vaccins met kinkhoestcomponenten:
 - koorts van 40°C of hoger binnen 48 uur na vaccinatie, die niet te wijten is aan een andere aanwijsbare oorzaak,
 - flauwvallen of een op shock lijkende toestand met hypotone-hyporesponsieve episode (slap worden) binnen 48 uur na vaccinatie,
 - aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende 3 uur of langer, optredend binnen 48 uur na vaccinatie,
 - stuipen (convulsies) met of zonder koorts binnen 3 dagen na vaccinatie.
- Als uw kind na een eerdere vaccinatie met een tetanustoxoïd (een geïnactiveerde vorm van tetanustoxine) het syndroom van Guillain-Barré (tijdelijke ontsteking van zenuwen die pijn, verlamming en gevoelsstoornissen veroorzaakt) of brachiale neuritis (ernstige pijn en verminderde mobiliteit van arm en schouder) heeft gekregen, moet uw arts beoordelen of uw kind nogmaals een vaccin toegediend moet krijgen dat een tetanustoxoïd bevat.
- Als uw kind een behandeling krijgt die zijn/haar immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) onderdrukt of als uw kind een andere ziekte heeft waardoor het immuunsysteem verzwakt is. In deze gevallen kan de immuunrespons op het vaccin verminderd zijn. Er wordt normaal gesproken geadviseerd te wachten met vaccinatie tot de behandeling is afgelopen of de ziekte voorbij is. Niettemin kan worden besloten kinderen die al lang bestaande problemen met hun immuunsysteem hebben, zoals bij een HIV-infectie (AIDS), toch Hexacima te geven, al kan de bescherming in die gevallen minder goed zijn dan bij kinderen met een gezond immuunsysteem.
- Als uw kind een acute of chronische ziekte heeft waaronder chronische nierinsufficiëntie of nierfalen (niet goed werkende nieren).
- Als uw kind een nog niet gediagnosticeerde ziekte van de hersenen heeft of epilepsie die niet onder controle is gebracht. Uw arts zal beoordelen wat het mogelijk voordeel van de vaccinatie is.
- Als uw kind problemen heeft met het bloed waardoor gemakkelijk bloedingen ontstaan of het bloeden na kleine verwondingen lang aanhoudt. Uw arts zal u vertellen of uw kind Hexacima toegediend moet krijgen.

Flauwvallen kan optreden na of zelfs vóór een injectie met een naald. Vertel het daarom aan uw arts of verpleegkundige als uw kind bij een eerdere injectie is flauwgevallen.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins?

Gebruikt uw kind naast Hexacima nog andere geneesmiddelen of vaccins, of heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Hexacima kan tegelijk worden toegediend met andere vaccins, zoals pneumokokkenvaccins, bof-, mazelen-, rodehondvaccins, varicellavaccins, rotavirusvaccins of meningokokkenvaccins.

Als Hexacima tegelijk met andere vaccins wordt toegediend, zullen afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Hexacima bevat fenylalanine, kalium en natrium

Dit middel bevat 85 microgram fenylalanine in elke dosis van 0,5 ml. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'kaliumvrij' en 'natriumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hexacima zal aan uw kind worden toegediend door een arts of verpleegkundige die is opgeleid in het

gebruik van vaccins en die is toegerust om in te grijpen bij eventuele, soms optredende ernstige allergische reacties op de injectie (zie rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen'). Hexacima wordt toegediend als een injectie in een spier (intramusculair, i.m.) in het bovenbeen of de bovenarm van uw kind. Het vaccin zal nooit in een bloedvat of in of onder de huid worden toegediend.

De gebruikelijke dosering is:

Eerste vaccinatiereeks (primaire vaccinatie)

Uw kind krijgt ofwel twee injecties met een tussenperiode van twee maanden of drie injecties met een tussenperiode van één tot twee maanden (maar ten minste vier weken). Dit vaccin dient te worden toegediend volgens het lokale vaccinatieprogramma.

Aanvullende injecties (boosterinjecties)

Na de eerste vaccinatiereeks krijgt uw kind een herhalingsdosis (boosterdosis), overeenkomstig de lokale aanbevelingen, ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de eerste reeks. Uw arts zal u zeggen wanneer deze dosis moet worden toegediend.

Als uw kind een dosis van dit geneesmiddel mist

Als uw kind een geplande injectie mist, is het belangrijk dat u met uw arts of verpleegkundige bespreekt wanneer de overgeslagen dosis moet worden toegediend. Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige op te volgen zodat uw kind de volledige vaccinatiereeks afmaakt. Als dat niet gebeurt, is uw kind mogelijk niet volledig beschermd tegen de ziekten.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (anafylactische reactie)

Als een van de volgende verschijnselen optreedt nadat u bent vertrokken van de locatie waar uw kind zijn/haar injectie heeft gekregen, moet u ONMIDDELIJK een arts raadplegen:

- ademhalingsproblemen
- blauwe tong of lippen
- huiduitslag
- zwelling van het gezicht of de keel
- plotse en ernstige malaise met daling van de bloeddruk die leidt tot duizeligheid en bewusteloosheid, versnelde hartslag die gepaard gaat met ademhalingsstoornissen

Wanneer deze klachten of verschijnselen optreden (tekenen of symptomen van anafylactische reactie), is dat doorgaans snel nadat de injectie is toegediend en wanneer het kind nog steeds in de kliniek of in de dokterspraktijk is.

Ernstige allergische reacties doen zich zelden voor (mogelijk bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) na toediening van dit vaccin.

Andere bijwerkingen

Als uw kind een van de volgende bijwerkingen heeft, zeg dit dan tegen uw arts, verpleegkundige of apotheker.

- Zeer vaak optredende bijwerkingen (mogelijk bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn:
 - verlies van eetlust (anorexie)
 - huilen
 - slaperigheid (sommolentie)
 - braken
 - koorts (temperatuur van 38°C of hoger)
 - prikkelbaarheid
 - pijn, roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
- Vaak optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn:
 - abnormaal huilen (langdurig huilen)
 - diarree
 - verharding op de plaats van de injectie (induratie)
- Soms optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn:
 - allergische reactie
 - hoge koorts (temperatuur van 39,6°C of hoger)
 - een knobbeltje (nodule) op de injectieplaats
- Zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) zijn:
 - huiduitslag
 - omvangrijke reacties op de plaats van injectie (groter dan 5 cm), waaronder uitgebreide zwelling van het been of de arm vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met roodheid, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en gaan zonder behandeling binnen 3-5 dagen weer over.
 - stuipen (convulsies) met of zonder koorts
- Zeer zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 10.000 mensen) zijn:
 - episoden waarbij uw kind in shock-achtige toestand raakt of bleek en slap is en een tijdje niet reageert (hypotone reacties of hypotone-hyporesponsieve episoden, HHE).

Mogelijke bijwerkingen

Andere, hierboven niet genoemde bijwerkingen hebben zich af en toe voorgedaan met andere vaccins tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib en niet direct met Hexacima:

- Tijdelijke ontsteking van zenuwen die pijn, verlamming en gevoelsstoornissen veroorzaakt (syndroom van Guillain-Barré) en ernstige pijn en verminderde mobiliteit van arm en schouder (brachiale neuritis) zijn gemeld na toediening van een tetanusbevattend vaccin.
- Ontsteking van verschillende zenuwen die gevoelsstoornissen of zwakte van de ledematen (polyradiculoneuritis) veroorzaken, gezichtsverlamming, problemen met het gezichtsvermogen, plotselinge vermindering of verlies van gezichtsvermogen (optische neuritis) en ontstekingsziekte van de hersenen en het ruggenmerg (demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel, multipale sclerose) zijn gemeld na toediening van een vaccin dat hepatitis B-antigeen bevat.
- Zwelling of ontsteking van de hersenen (encefalopathie/encefalitis).
- Bij baby's die zeer vroeg zijn geboren (na een zwangerschapsduur van 28 weken of korter) kunnen gedurende 2-3 dagen na de vaccinatie tussen twee ademhalingen tussenpozen optreden die langer duren dan normaal.
- Zwelling van een of beide voeten en benen. Dit kan optreden samen met blauwe verkleuring van de huid (cyanose), roodheid, kleine bloedingstoringen onder de huid (voorbijgaande purpura) en hevig huilen na vaccinatie met vaccins die *Haemophilus influenzae* type b bevatten. Als deze reactie optreedt, dan is dat voornamelijk na de eerste (primaire) injecties en binnen de eerste paar uur na de vaccinatie. Alle verschijnselen verdwijnen volledig binnen 24 uur zonder dat behandeling noodzakelijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn per dosis (0,5 ml)¹:

Difterietoxoïd	niet minder dan 20 IE ^{2,4} (30 Lf)
Tetanustoxoïd	niet minder dan 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussistoxoïd	25 microgram
Filamenteus hemagglutinine	25 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigeneenheden ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigeneenheden ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigeneenheden ⁶
Hepatitis B-oppervlakteantigeen ⁷	10 microgram
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide (polyribosylribitolfosfaat)	12 microgram
geconjugeerd aan tetanuseiwit	22-36 microgram

¹ Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al³⁺)

² Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval ($p = 0,95$) en niet minder dan 30 IE als gemiddelde waarde

³ Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval ($p = 0,95$)

⁴ Of equivalente activiteit bepaald door een immunogeniciteitsevaluatie

⁵ Gekweekt in Verocellen

⁶ Deze antigeenhoeveelheden zijn strikt hetzelfde als de hoeveelheden die eerder werden uitgedrukt als 40-8-32 D-antigeneenheden, respectievelijk voor virustype 1, 2 en 3, bij meting met een andere geschikte immunochemische methode.

⁷ Geproduceerd in gistcellen (*Hansenula polymorpha*) door middel van recombinant-DNA-technologie

De andere stoffen in dit middel zijn:

Dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, trometamol, sucrose, essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine, natriumhydroxide en/of azijnzuur en/of zoutzuur (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B.

Hoe ziet Hexacima eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hexacima wordt geleverd als een suspensie voor injectie in voorgevulde spuit (0,5 ml).

Hexacima is verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuiten zonder erop bevestigde naald.

Hexacima is verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuiten met 1 losse naald.

Hexacima is verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuiten met 2 losse naalden.

Hexacima is verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 10 voorgevulde spuiten met 1 losse veiligheidsnaald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Na schudden ziet het vaccin er normaal uit als een witachtige, troebele suspensie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk

Fabrikant

Sanofi Winthrop Industrie, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Frankrijk

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 27100 Val de Reuil, Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De meest recent goedgekeurde informatie over dit vaccin is beschikbaar op de volgende URL: <https://hexacima.info.sanofi> of door met een smartphone de QR-code te scannen: QR-code in te voegen

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Schud de voorgevulde spuit zodat de inhoud homogeen wordt.
- Hexacima mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.
- Hexacima moet intramusculair worden toegediend. De aanbevolen injectieplaatsen zijn (bij voorkeur) het anterolaterale gebied van het bovenbeen of bij oudere kinderen (mogelijk vanaf de leeftijd van 15 maanden) de deltaspier.
De intradermale of intraveneuze toedieningswegen mogen niet worden gebruikt. Niet toedienen door middel van intravasculaire injectie: verzeker u ervan dat de naald niet een bloedvat aanprijkt.
- Gebruik de voorgevulde spuiten niet als de doos beschadigd is.

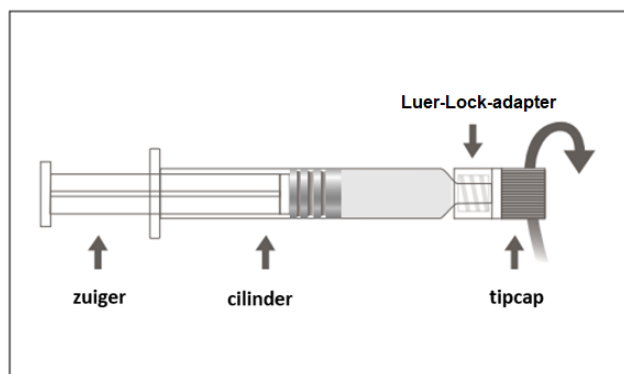
Voorbereiding voor toediening

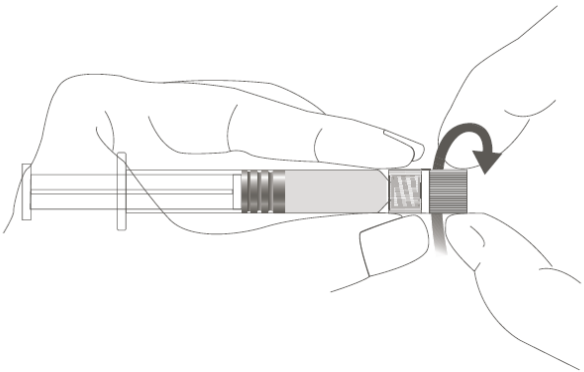
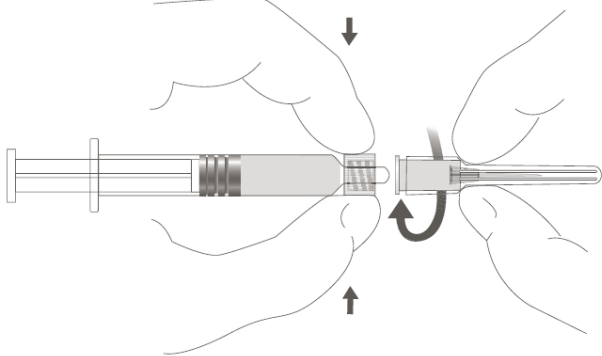
Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie, voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.

De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.

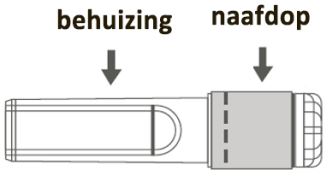
Instructies voor gebruik van de voorgevulde Luer-Lock-spuit

Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met harde tipcap

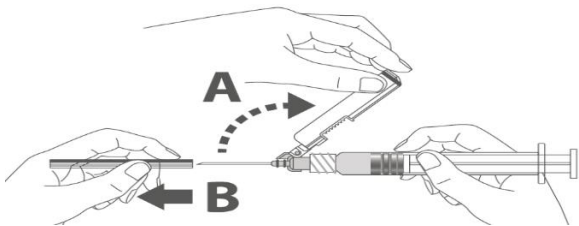
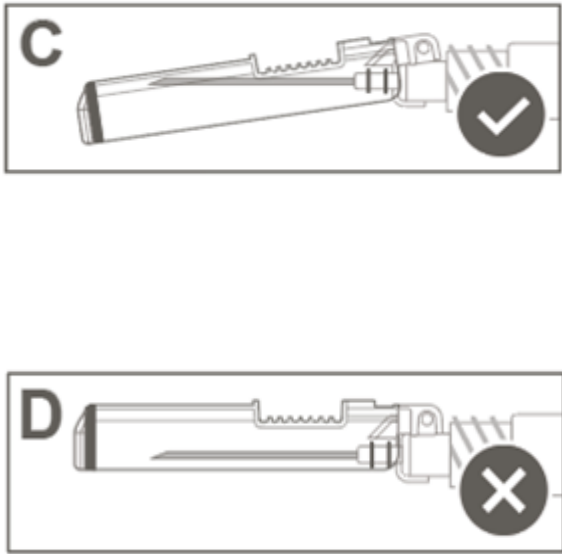


Stap 1: Houd de Luer-Lock-adapter met één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.	
Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock-adapter van de spuit tot u lichte weerstand voelt.	

Instructies voor gebruik van de veiligheidsnaald in een voorgevulde spuit met Luer-Lock

Afbeelding B: veiligheidsnaald (in behuizing)	Afbeelding C: onderdelen van de veiligheidsnaald (gebruiksklaar)
	

Volg stap 1 en 2 hierboven om de Luer Lock-spuit en -naald voor te bereiden voor bevestiging.

Stap 3: Trek de behuizing van de veiligheidsnaald in rechte lijn van de naald. De naald is bedekt door het veiligheidsschild en de beschermer. Stap 4: A: Verwijder het veiligheidsschild van de naald in de richting van de cilinder volgens de getoonde hoek. B: Trek de beschermer in rechte lijn van de naald.	
Stap 5: Nadat de injectie is voltooid, vergrendelt (activeert) u het veiligheidsschild door middel van een van de drie (3) geïllustreerde eenhands technieken: oppervlak-, duim- of vingeractivatie. Opmerking: activatie wordt bevestigd door een hoorbare en/of voelbare “klik.”	
Stap 6: Controleer visueel de activatie van het veiligheidsschild. Het veiligheidsschild moet volledig vergrendeld (geactiveerd) zijn zoals getoond in Afbeelding C. Opmerking: wanneer de naald volledig vergrendeld (geactiveerd) is, moet deze in een hoek ten opzichte van het veiligheidsschild staan. Afbeelding D toont dat het veiligheidsschild <u>NIET</u> volledig is vergrendeld (niet geactiveerd).	
Waarschuwing: Probeer niet de naaldbeveiliging te ontgrendelen (deactiveren) door de naald met kracht uit het veiligheidsschild te halen.	

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Hexacima, suspensie voor injectie

Difterie, tetanus, pertussis (acellulair, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor hem/haar.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hexacima en waarvoor wordt dit middel toegediend?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hexacima en waarvoor wordt dit middel toegediend?

Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) is een vaccin dat wordt toegediend om te beschermen tegen infectieziekten.

Hexacima helpt beschermen tegen difterie, tetanus, pertussis (kinkhoest), hepatitis B, poliomyelitis (polio) en ernstige ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b. Hexacima wordt toegediend aan kinderen in de leeftijd vanaf zes weken.

Het vaccin zorgt ervoor dat het lichaam zijn eigen bescherming (antilichamen) aanmaakt tegen de bacteriën en virussen die de volgende uiteenlopende infecties veroorzaken:

- Difterie is een infectieziekte die doorgaans eerst de keel aantast. Daar veroorzaakt de infectie pijn en zwelling die kan leiden tot verstikking. De bacterie die de ziekte veroorzaakt, maakt ook een toxine (gifstof) aan dat schade kan toebrengen aan hart, nieren en zenuwen.
- Tetanus (ook wel kaakklem genoemd) wordt doorgaans veroorzaakt doordat de tetanusbacterie een diepe wond binnendringt. De bacterie maakt een toxine (gifstof) aan die spasmen (krachtige samentrekkingen) van de spieren veroorzaakt, met ademhalingsproblemen en de mogelijkheid van verstikking als gevolg.
- Pertussis (dikwijls kinkhoest genoemd) is een zeer besmettelijke ziekte van de luchtwegen. De ziekte gaat gepaard met ernstige hoestaanvallen die de ademhaling kunnen belemmeren. Het hoesten gaat vaak gepaard met een gierende ademhaling. De hoest kan een tot twee maanden of nog langer aanhouden. Kinkhoest kan ook oorontstekingen, luchtweginfecties (bronchitis) die lang kunnen duren, longinfecties (longontsteking), insulten, hersenbeschadiging, en zelfs de dood veroorzaken.
- Hepatitis B wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus. Hierbij is de lever gezwollen (ontsteking). Bij sommige mensen kan het virus lang in het lichaam aanwezig blijven, en uiteindelijk tot ernstige leverproblemen leiden, waaronder leverkanker.
- Poliomyelitis (dikwijls polio genoemd) wordt veroorzaakt door virussen die de zenuwen aantasten. De aandoening kan leiden tot verlamming of spierzwakte, meestal van de benen. Verlamming van de ademhalings- en slikspieren kan dodelijk zijn.
- Infecties met *Haemophilus influenzae* type b (dikwijls Hib genoemd) zijn ernstige bacteriële

infecties. Ze kunnen meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaken, waardoor hersenbeschadiging, doofheid, epilepsie of gedeeltelijke blindheid kunnen ontstaan. De infectie kan ook ontstekingen en zwellingen van de keel veroorzaken, waardoor problemen met slikken en de ademhaling ontstaan. Daarnaast kan de infectie andere delen van het lichaam aantasten zoals het bloed, de longen, de huid, de botten en de gewrichten.

Belangrijke informatie over de geboden bescherming

- Hexacima helpt alleen deze ziekten te voorkomen als ze worden veroorzaakt door de bacteriën of virussen waartegen het vaccin is gericht. Uw kind kan ziekten krijgen met vergelijkbare verschijnselen als ze worden veroorzaakt door andere bacteriën of virussen.
- Het vaccin bevat geen levende bacteriën of virussen en kan geen van de infectieziekten veroorzaken waartegen het bescherming biedt.
- Dit vaccin beschermt niet tegen infecties veroorzaakt door andere typen van *Haemophilus influenzae* of tegen hersenvliesontsteking veroorzaakt door andere micro-organismen.
- Hexacima beschermt niet tegen infectie veroorzaakt door andere ziekteverwekkers, zoals het hepatitis A-, hepatitis C- of hepatitis E-virus.
- Vanwege het feit dat de symptomen van hepatitis B een lange periode nodig hebben om zich te openbaren, is het mogelijk dat er op het moment van vaccinatie sprake is van een niet herkende hepatitis B-infectie. In dergelijke gevallen beschermt het vaccin mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.
- Zoals bij elk vaccin geldt dat Hexacima mogelijk niet 100% van de kinderen die het vaccin krijgen beschermt.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Om zeker te zijn dat Hexacima geschikt is voor uw kind, is het belangrijk dat u het uw arts of verpleegkundige vertelt als een van de onderstaande punten van toepassing is op uw kind. Als er iets is wat u niet begrijpt, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om uitleg.

Wanneer mag uw kind dit middel niet toegediend krijgen?

- Uw kind heeft ademhalingsproblemen of zwellingen in het gezicht gehad na toediening van Hexacima (anafylactische reactie).
- Uw kind is allergisch:
 - voor één van de werkzame bestanddelen,
 - voor één van de hulpstoffen die staan genoemd in rubriek 6,
 - voor glutaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine of polymyxine B. Deze stoffen worden namelijk gebruikt in het fabricageproces.
 - Of uw kind heeft een allergische reactie gehad na een eerdere toediening van Hexacima of van een ander vaccin tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib.
- Uw kind heeft een ernstige reactie gehad waarbij de hersenen zijn aangetast (encefalopathie) binnen 7 dagen na eerdere inenting met een kinkhoestvaccin (acellulaire of cellulaire pertussis).
- Uw kind heeft een niet onder controle gebrachte of ernstige ziekte van de hersenen (niet-gestabiliseerde neurologische aandoening) of niet-gestabiliseerde epilepsie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan uw kind wordt toegediend:

- Als uw kind een matige of hoge temperatuur of een acute ziekte (bijv. koorts, keelpijn, hoesten, verkoudheid of griep) heeft. Het kan nodig zijn de vaccinatie met Hexacima uit te stellen tot uw kind beter is.

- Als uw kind een van de volgende verschijnselen heeft gehad nadat er een pertussisvaccin is toegediend, moet zorgvuldig worden nagedacht voor er wordt besloten om verdere doses te geven van vaccins met kinkhoestcomponenten:
 - koorts van 40°C of hoger binnen 48 uur na vaccinatie, die niet te wijten is aan een andere aanwijsbare oorzaak,
 - flauwvallen of een op shock lijkende toestand met hypotone-hyporesponsieve episode (slap worden) binnen 48 uur na vaccinatie,
 - aanhoudend, ontroostbaar huilen gedurende 3 uur of langer, optredend binnen 48 uur na vaccinatie,
 - stuipen (convulsies) met of zonder koorts binnen 3 dagen na vaccinatie.
- Als uw kind na een eerdere vaccinatie met een tetanustoxoïd (een geïnactiveerde vorm van tetanustoxine) het syndroom van Guillain-Barré (tijdelijke ontsteking van zenuwen die pijn, verlamming en gevoelsstoornissen veroorzaakt) of brachiale neuritis (ernstige pijn en verminderde mobiliteit van arm en schouder) heeft gekregen, moet uw arts beoordelen of uw kind nogmaals een vaccin toegediend moet krijgen dat een tetanustoxoïd bevat.
- Als uw kind een behandeling krijgt die zijn/haar immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) onderdrukt of als uw kind een andere ziekte heeft waardoor het immuunsysteem verzwakt is. In deze gevallen kan de immuunrespons op het vaccin verminderd zijn. Er wordt normaal gesproken geadviseerd te wachten met vaccinatie tot de behandeling is afgelopen of de ziekte voorbij is. Niettemin kan worden besloten kinderen die al lang bestaande problemen met hun immuunsysteem hebben, zoals bij een HIV-infectie (AIDS), toch Hexacima te geven, al kan de bescherming in die gevallen minder goed zijn dan bij kinderen met een gezond immuunsysteem.
- Als uw kind een acute of chronische ziekte heeft waaronder chronische nierinsufficiëntie of nierfalen (niet goed werkende nieren).
- Als uw kind een nog niet gediagnosticeerde ziekte van de hersenen heeft of epilepsie die niet onder controle is gebracht. Uw arts zal beoordelen wat het mogelijk voordeel van de vaccinatie is.
- Als uw kind problemen heeft met het bloed waardoor gemakkelijk bloedingen ontstaan of het bloeden na kleine verwondingen lang aanhoudt. Uw arts zal u vertellen of uw kind Hexacima toegediend moet krijgen.

Flauwvallen kan optreden na of zelfs vóór een injectie met een naald. Vertel het daarom aan uw arts of verpleegkundige als uw kind bij een eerdere injectie is flauwgevallen.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen of vaccins?

Gebruikt uw kind naast Hexacima nog andere geneesmiddelen of vaccins, of heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Hexacima kan tegelijk worden toegediend met andere vaccins, zoals pneumokokkenvaccins, bof-, mazelen-, rodehondvaccins, varicellavaccins, rotavirusvaccins of meningokokkenvaccins.

Als Hexacima tegelijk met andere vaccins wordt toegediend, zullen afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Hexacima bevat fenylalanine, kalium en natrium

Dit middel bevat 85 microgram fenylalanine in elke dosis van 0,5 ml. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'kaliumvrij' en 'natriumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hexacima zal aan uw kind worden toegediend door een arts of verpleegkundige die is opgeleid in het gebruik van vaccins en die is toegerust om in te grijpen bij eventuele, soms optredende ernstige allergische reacties op de injectie (zie rubriek 4: 'Mogelijke bijwerkingen').

Hexacima wordt toegediend als een injectie in een spier (intramusculair, i.m.) in het bovenbeen of de bovenarm van uw kind. Het vaccin zal nooit in een bloedvat of in of onder de huid worden toegediend.

De gebruikelijke dosering is:

Eerste vaccinatiereeks (primaire vaccinatie)

Uw kind krijgt ofwel twee injecties met een tussenperiode van twee maanden of drie injecties met een tussenperiode van één tot twee maanden (maar ten minste vier weken). Dit vaccin dient te worden toegediend volgens het lokale vaccinatieprogramma.

Aanvullende injecties (boosterinjecties)

Na de eerste vaccinatiereeks krijgt uw kind een herhalingsdosis (boosterdosis), overeenkomstig de lokale aanbevelingen, ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de eerste reeks. Uw arts zal u zeggen wanneer deze dosis moet worden toegediend.

Als uw kind een dosis van dit geneesmiddel mist

Als uw kind een geplande injectie mist, is het belangrijk dat u met uw arts of verpleegkundige bespreekt wanneer de overgeslagen dosis moet worden toegediend.

Het is belangrijk de instructies van de arts of verpleegkundige op te volgen zodat uw kind de volledige vaccinatiereeks afmaakt. Als dat niet gebeurt, is uw kind mogelijk niet volledig beschermd tegen de ziekten.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (anafylactische reactie)

Als een van de volgende verschijnselen optreedt nadat u bent vertrokken van de locatie waar uw kind zijn/haar injectie heeft gekregen, moet u ONMIDDELIJK een arts raadplegen:

- ademhalingsproblemen
- blauwe tong of lippen
- huiduitslag
- zwelling van het gezicht of de keel
- plotse en ernstige malaise met daling van de bloeddruk die leidt tot duizeligheid en bewusteloosheid, versnelde hartslag die gepaard gaat met ademhalingsstoornissen.

Wanneer deze klachten of verschijnselen optreden (tekenen of symptomen van anafylactische reactie), is dat doorgaans snel nadat de injectie is toegediend en wanneer het kind nog steeds in de kliniek of in de dokterspraktijk is.

Ernstige allergische reacties doen zich zelden voor (mogelijk bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) na toediening van dit vaccin.

Andere bijwerkingen

Als uw kind een van de volgende bijwerkingen heeft, zeg dit dan tegen uw arts, verpleegkundige of apotheker.

- Zeer vaak optredende bijwerkingen (mogelijk bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn:
 - verlies van eetlust (anorexie)
 - huilen
 - slaperigheid (sommolentie)
 - braken
 - koorts (temperatuur van 38°C of hoger)
 - prikkelbaarheid
 - pijn, roodheid of zwelling op de plaats van de injectie
- Vaak optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 10 mensen) zijn:
 - abnormaal huilen (langdurig huilen)
 - diarree
 - verharding op de plaats van de injectie (induratie)
- Soms optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 100 mensen) zijn:
 - allergische reactie
 - hoge koorts (temperatuur van 39,6°C of hoger)
 - een knobbeltje (nodule) op de injectieplaats
- Zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 1.000 mensen) zijn:
 - huiduitslag
 - omvangrijke reacties op de plaats van injectie (groter dan 5 cm), waaronder uitgebreide zwelling van het been of de arm vanaf de injectieplaats tot voorbij een of beide gewrichten. Deze reacties beginnen binnen 24-72 uur na vaccinatie, kunnen gepaard gaan met roodheid, warmte, drukgevoeligheid of pijn op de injectieplaats en gaan zonder behandeling binnen 3-5 dagen weer over.
 - stuipen (convulsies) met of zonder koorts
- Zeer zelden optredende bijwerkingen (mogelijk bij maximaal 1 op de 10.000 mensen) zijn:
 - episoden waarbij uw kind in shock-achtige toestand raakt of bleek en slap is en een tijdje niet reageert (hypotone reacties of hypotone-hyporesponsieve episoden, HHE).

Mogelijke bijwerkingen

Andere, hierboven niet genoemde bijwerkingen hebben zich af en toe voorgedaan met andere vaccins tegen difterie, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B of Hib en niet direct met Hexacima:

- Tijdelijke ontsteking van zenuwen die pijn, verlamming en gevoelsstoornissen veroorzaakt (syndroom van Guillain-Barré) en ernstige pijn en verminderde mobiliteit van arm en schouder (brachiale neuritis) zijn gemeld na toediening van een tetanusbevattend vaccin.
- Ontsteking van verschillende zenuwen die gevoelsstoornissen of zwakte van de ledematen (polyradiculoneuritis) veroorzaken, gezichtsverlamming, problemen met het gezichtsvermogen, plotselinge vermindering of verlies van gezichtsvermogen (optische neuritis) en ontstekingsziekte van de hersenen en het ruggenmerg (demyelinisatie van het centrale zenuwstelsel, multiple sclerose) zijn gemeld na toediening van een vaccin dat hepatitis B-antigeen bevat.
- Zwelling of ontsteking van de hersenen (encefalopathie/encefalitis).
- Bij baby's die zeer vroeg zijn geboren (na een zwangerschapsduur van 28 weken of korter) kunnen gedurende 2-3 dagen na de vaccinatie tussen twee ademhalingen tussenpozen optreden die langer duren dan normaal.
- Zwelling van een of beide voeten en benen. Dit kan optreden samen met blauwe verkleuring van de huid (cyanose), roodheid, kleine bloedingstoringen onder de huid (voorbijgaande purpura) en hevig huilen na vaccinatie met vaccins die *Haemophilus influenzae* type b bevatten. Als deze reactie optreedt, dan is dat voornamelijk na de eerste (primaire) injecties en binnen de eerste paar uur na de vaccinatie. Alle verschijnselen verdwijnen volledig binnen 24 uur zonder dat behandeling noodzakelijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn per dosis (0,5 ml)¹:

Difterietoxoïd	niet minder dan 20 IE ^{2,4} (30 Lf)
Tetanustoxoïd	niet minder dan 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> antigenen	
Pertussistoxoïd	25 microgram
Filamenteus hemagglutinine	25 microgram
Poliovirus (geïnactiveerd) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 D-antigeeneenheden ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 D-antigeeneenheden ⁶
Type 3 (Saukett)	26 D-antigeeneenheden ⁶
Hepatitis B-oppervlakteantigeen ⁷	10 microgram
<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysacharide (polyribosylribitolfosfaat)	12 microgram
geconjugeerd aan tetanuseiwit	22-36 microgram

¹ Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al³⁺)

² Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval ($p = 0,95$) en niet minder dan 30 IE als gemiddelde waarde

³ Onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval ($p = 0,95$)

⁴ Of equivalente activiteit bepaald door een immunogeniciteitsevaluatie

⁵ Gekweekt in Verocellen

⁶ Deze antigeenhoeveelheden zijn strikt hetzelfde als de hoeveelheden die eerder werden uitgedrukt als 40-8-32 D-antigeeneenheden, respectievelijk voor virustype 1, 2 en 3, bij meting met een andere geschikte immunochemische methode.

⁷ Geproduceerd in gistcellen (*Hansenula polymorpha*) door middel van recombinant-DNA-technologie

De andere stoffen in dit middel zijn:

Dinatriumwaterstoffosfaat, kaliumdiwaterstoffosfaat, trometamol, sucrose, essentiële aminozuren waaronder L-fenylalanine, natriumhydroxide en/of azijnzuur en/of zoutzuur (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Het vaccin kan sporen bevatten van glutaraldehyde, formaldehyde, neomycine, streptomycine en polymyxine B.

Hoe ziet Hexacima eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hexacima wordt geleverd als een suspensie voor injectie in een injectieflacon (0,5 ml).
Hexacima is verkrijgbaar in een verpakking met 10 injectieflacons.

Na schudden ziet het vaccin er normaal uit als een witachtige, troebele suspensie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrijk

Fabrikant

Sanofi Winthrop Industrie, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, Frankrijk

Sanofi Winthrop Industrie, Voie de L'Institut - Parc Industriel d'Incarville, BP 101, 27100 Val de Reuil, Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00	Lietuva Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40
България Swixx Biopharma EOOD Тел.: +359 (0)2 4942 480	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium Tel: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország SANOFI-AVENTIS Zrt Tel: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Sanofi S.r.l. Tel: +39 02 39394 275
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland Sanofi B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi sp. z o.o. Tel: +48 22 280 00 00
France Sanofi Winthrop Industrie Tel: 0800 222 555 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska Swixx Biopharma d.o.o. Tel: +385 1 2078 500	România Sanofi Romania SRL Tel: +40 21 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 235 51 00
Ísland Vistor Tel: +354 535 7000	Slovenská republika Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600
Italia Sanofi S.r.l. Tel: 800536389	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ.: +357 22 741741	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Swixx Biopharma SIA Tel: +371 6 6164 750	United Kingdom (Northern Ireland) sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De meest recent goedgekeurde informatie over dit vaccin is beschikbaar op de volgende URL: <https://hexacima.info.sanofi> of door met een smartphone de QR-code te scannen: QR-code in te voegen

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- De flacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.
- Schud de injectieflacon zodat de inhoud homogeen wordt.
- Met een injectiespuit wordt een dosis van 0,5 ml opgetrokken.
- Hexacima mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.
- Hexacima moet intramusculair worden toegediend. De aanbevolen injectieplaatsen zijn (bij voorkeur) het anterolaterale gebied van het bovenbeen of bij oudere kinderen (mogelijk vanaf de leeftijd van 15 maanden) de deltaspiers.
De intradermale of intraveneuze toedieningswegen mogen niet worden gebruikt. Niet toedienen door middel van intravasculaire injectie: verzeker u ervan dat de naald niet een bloedvat aanprijkt.
- Gebruik de flacons niet als de doos beschadigd is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.