

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Infanrix®-IPV + Hib – Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

Diphtherie-Tetanus- (azellulärer) Pertussis-, Poliomyelitis (inaktiviert)- und *Haemophilus influenzae*-Typ b-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) Impfstoff enthält:
Siehe nebenstehende Auflistung

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension

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

Die lyophilisierte *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib)-Komponente ist ein weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infanrix-IPV + Hib ist zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis und Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae*-Typ b ab dem vollendeten zweiten Lebensmonat bestimmt.

Infanrix-IPV + Hib sollte möglichst nicht bei Kindern, die älter als 36 Monate sind, angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung:

Die Grundimmunisierung besteht aus zwei oder **drei Impfungen** (STIKO*), die entsprechend den offiziellen Empfehlungen verabreicht werden. Das Alter bei Verabreichung der ersten Impfdosis sollte mindestens zwei Monate betragen.

Zwischen den einzelnen Impfungen der Grundimmunisierung ist ein Mindestabstand von vier Wochen einzuhalten.

Auffrischimpfung:

Nach einer Grundimmunisierung ist eine Auffrischimpfung mit Infanrix-IPV + Hib frühestens sechs Monate nach der letzten Impfung der Grundimmunisierung, vorzugsweise zwischen dem vollendeten 11. und 13. Lebensmonat (STIKO* 11 – 14 Monate), zu verabreichen.

Nach einer Grundimmunisierung mit **drei Impfdosen** sollte die Auffrischimpfung in jedem Falle eine konjugierte Hib-Komponente enthalten. Die Impfung erfolgt gemäß den offiziellen Empfehlungen (STIKO*). Wenn diese die gleichzeitige Verabreichung der in Infanrix-IPV + Hib enthaltenen zusätz-

Diphtherie-Toxoid¹
Tetanus-Toxoid¹
Bordetella-pertussis-Antigene
Pertussis-Toxoid¹
Filamentöses Hämagglutinin¹
Pertactin¹

Poliomyelitisviren (inaktiviert)
Typ 1 (Mahoney-Stamm)²
Typ 2 (MEF-1-Stamm)²
Typ 3 (Saukett-Stamm)²

Haemophilus influenzae-Typ b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat)
konjugiert an Tetanustoxoid als Trägerprotein

¹ adsorbiert an Aluminiumhydroxid

² vermehrt in VERO-Zellen

mind. 30 Internationale Einheiten (I.E.)
mind. 40 Internationale Einheiten (I.E.)

25 µg

25 µg

8 µg

40 D-Antigeneinheiten

8 D-Antigeneinheiten

32 D-Antigeneinheiten

10 µg

ca. 30 µg

0,5 mg Al

lichen Antigene vorsehen, kann Infanrix-IPV + Hib eingesetzt werden.

Infanrix-IPV + Hib kann zur Auffrischimpfung bei Kindern verwendet werden, die eine Grundimmunisierung mit anderen DTP-, Polio- und Hib-enthaltenden Impfstoffen erhalten haben.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte tief intramuskulär in die anterolaterale Oberschenkelmuskulatur appliziert werden.

Aufeinander folgende Impfungen sollten vorzugsweise kontralateral appliziert werden.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder hämorrhagischer Diathese ist Infanrix-IPV + Hib mit Vorsicht zu verabreichen, da in diesen Fällen eine intramuskuläre Gabe mit Nachblutungen verbunden sein kann. Ohne dabei zu reiben, sollte über mindestens zwei Minuten fester Druck auf die Injektionsstelle ausgeübt werden.

Infanrix-IPV + Hib darf keinesfalls intravasal injiziert werden!

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder Neomycin, Polymyxin und Polysorbat 80.

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

Eine Impfung mit Infanrix-IPV + Hib sollte ebenfalls unterbleiben, wenn in der Impfanamnese eine Enzephalopathie unbekannter Genese innerhalb von sieben Tagen nach Impfung mit einem Impfstoff, der eine Pertussiskomponente enthält, aufgetreten ist.

Wie bei anderen Impfstoffen sind Personen mit akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankungen auch von einer Impfung mit Infanrix-IPV + Hib zurückzustellen. Banale Infekte stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Trat eines der nachfolgenden Ereignisse im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe

eines DTP-haltigen Impfstoffes auf, ist die Entscheidung für die Verabreichung weiterer Dosen eines Impfstoffes mit Pertussiskomponente sorgfältig abzuwägen:

- Temperaturerhöhung auf $\geq 40,0$ °C (rektal gemessen) innerhalb von 48 Stunden ohne andere erkennbare Ursachen
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypotone hyporesponsive Episode) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung
- Anhaltendes, nicht zu beruhigendes Schreien über drei Stunden und länger innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung
- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von drei Tagen nach der Impfung.

In bestimmten Situationen, wie z. B. bei hoher Pertussisinzidenz, kann der potentielle Nutzen der Impfung gegenüber möglichen Risiken überwiegen, insbesondere da die genannten Ereignisse nicht mit bleibenden Schäden verbunden sind. Die bisher vorliegenden klinischen Daten zeigen, dass das Risiko für das Auftreten solcher Reaktionen bei azellulären Pertussisimpfstoffen geringer als bei Pertussis-Ganzkeimimpfstoffen ist.

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

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

Fieberkrämpfe in der Anamnese des Impflings sowie Krampfanfälle, plötzlicher Kindstod (SIDS) oder ein unerwünschtes Ereignis nach Impfung mit DTP-, IPV- und/oder Hib-Impfstoffen in der Familienanamnese gelten nicht als Kontraindikationen für eine Impfung mit Infanrix-IPV + Hib.

Eine HIV-Infektion wird nicht als Kontraindikation für eine Impfung mit Infanrix-IPV + Hib betrachtet.

Die erwartete Immunreaktion kann bei immunsupprimierten Patienten ausbleiben, z. B. bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Eine Ausscheidung von Kapselpolysaccharid-Antigen über den Harn ist nach Impfung mit Hib-Impfstoffen beschrieben worden. Ein falsch positives Ergebnis einer Antigenbestimmung ist deshalb innerhalb von ein bis zwei Wochen nach der Impfung möglich.

Die Impfung mit Infanrix-IPV + Hib soll vom Impfarzt in den Internationalen Impfausweis eingetragen werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Soweit Infanrix-IPV + Hib gleichzeitig mit anderen Impfstoffen gegeben wird, sind die Injektionen an verschiedenen (kontralateralen) Körperstellen vorzunehmen.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Anwendung von Infanrix-IPV + Hib im Erwachsenenalter ist nicht vorgesehen. Deshalb liegen auch keine Informationen zur Sicherheit bei der Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

● Klinische Studien

Das nachfolgende Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten von mehr als 3500 Kindern. Wie bereits bei DTPa und DTPa-haltigen Impfstoffkombinationen beobachtet, wurde nach der Auffrischimpfung mit Infanrix-IPV + Hib im Vergleich zur Grundimmunisierung ein vermehrtes Auftreten von Lokalreaktionen und Fieber festgestellt.

Häufigkeiten pro verabreichter Dosis werden wie folgt angegeben:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 Gelegentlich: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchitis, Husten, Schnupfen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria, Hautausschlag
 Selten: Pruritus, Dermatitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitverlust

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$), Reaktionen, wie Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle (bis 50 mm)

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Verhärtung, Schwellung an der Injektionsstelle (über 50 mm)¹

Gelegentlich: diffuse Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde – mitunter unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenkes¹, Fieber² $> 39,5^\circ\text{C}$, Mattigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit, Unruhe

● Post-Marketing-Surveillance

Erkrankungen des Nervensystems

Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypotone-hyporesponsive Episode), Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Apnoe³ [siehe Abschnitt 4.4 zu Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche)]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioneurotisches Ödem³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde¹, Bläschen an der Injektionsstelle³

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische³ und anaphylaktoide Reaktionen)

¹ Kinder, denen zur Grundimmunisierung Impfstoffe mit azellulärer Pertussiskomponente verabreicht worden sind, haben im Vergleich zu Kindern, die mit Ganzkeim-Pertussisimpfstoff grundimmunisiert wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach der Auffrischimpfung eine Schwellung zu entwickeln. Diese Reaktionen klingen im Durchschnitt innerhalb von vier Tagen ab.

² Häufig nach der Auffrischimpfung

³ Für GSK-Impfstoffe, die DTPa enthalten, berichtet

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinierte Bakterien- und Virus-Impfstoffe, ATC-Code: J07CA06

In den folgenden Tabellen auf Seite 3 sind aus klinischen Studien gewonnene Daten zu den einzelnen Komponenten angegeben.

Die Wirksamkeit der Hib-Komponente von GlaxoSmithKline Biologicals (in Kombination mit DTPa, DTPa-IPV oder DTPa-HBV-IPV) wird in einer ausgedehnten Post-Marketing-Surveillance-Studie in Deutschland untersucht. Über einen Zeitraum von 4,5 Jahren betrug die Wirksamkeit der DTPa/Hib- oder DTPa-IPV/Hib-Impfstoffe 96,7 % nach vollständiger Grundimmunisierung und 98,5 % nach Auffrischimpfung (unabhängig von der Grundimmunisierung). Über einen Zeitraum von 3 Jahren betrug die Wirksamkeit von hexavalenten Impfstoffen 92,8 % nach vollständiger Grundimmunisierung und 100 % nach Auffrischimpfung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Evaluierung pharmakokinetischer Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht gefordert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lyophilisierte Hib-Komponente:
 Laktose

Flüssige DTPa-IPV-Komponente:
 Natriumchlorid

Medium 199 (als Stabilisator, der Aminosäuren, Mineralsalze, Vitamine und andere Substanzen enthält)

Wasser für Injektionszwecke.

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der Impfstoffbestandteile vor der Rekonstitution beträgt 36 Monate.

Nach Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend verabreicht werden. Wird der Impfstoff nicht sofort verimpft, so liegt es in der Verantwortung des Arztes, die Aufbewahrungszeit und -bedingungen festzulegen. Der gebrauchsfertige Impfstoff sollte nicht länger als 8 Stunden bei 2°C bis 8°C (im Kühlschrank) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Anteil der Kinder mit Antikörpertitern oberhalb des cut-off-Wertes nach der Grundimmunisierung mit Infanrix-IPV + Hib:

Antikörper (cut-off)	3-5 Monate N = 86 (1 Studie) %/o	1,5-3,5-6 Monate N = 62 (1 Studie) %/o	2-3-4 Monate N = 337 (3 Studien) %/o	2-4-6 Monate N = 624 (6 Studien) %/o	3-4-5 Monate N = 127 (2 Studien) %/o	3-4,5-6 Monate N = 198 (1 Studie) %/o
Anti-Diphtherie (0,1 I.E./ml)*	94,1	100	98,8	99,3	94,4	99,5
Anti-Tetanus (0,1 I.E./ml)*	100,0**	100	99,7	99,8	99,2	100
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5**	100	99,4	100	98,4	100
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	99,7**	100	100	100	100	100
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,0**	100	100	100	100	100
Anti-Polio-Typ 1 (1/8 Verdünnung)*	93,0	Nicht bestimmt	99,1	99,5	100	100
Anti-Polio-Typ 2 (1/8 Verdünnung)*	95,3	Nicht bestimmt	95,7	99,0	99,2	100
Anti-Polio-Typ 3 (1/8 Verdünnung)*	98,8	Nicht bestimmt	100	100	99,2	99,4
Anti-PRP (Hib) (0,15 µg/ml)*	83,7	100	98,5	98,5	100	98,4
Anti-PRP (Hib) (1,0 µg/ml)	51,2	87,1	68,5	76,0	97,6	81,2

* allgemein anerkannter cut-off, der auf eine Schutzwirkung hinweist

** Ergebnisse nach 2 Dosen aus Studien, in denen DTPa-HB-IPV/Hib im Alter von 3, 5 und 11 Monaten verabreicht wurde.

Anteil der Kinder mit Antikörpertitern oberhalb des cut-off-Wertes nach der Auffrischimpfung mit Infanrix-IPV + Hib:

Antikörper (cut-off)	Auffrischimpfung im Alter von 11/12 Monaten, wenn die Grundimmunisierung nach einem 3-5-Monats-Impfschema erfolgte N = 184 (1 Studie) %/o	Auffrischimpfung während des 2. Lebensjahres, wenn die Grundimmunisierung nach einem 3-Dosenschema erfolgte N = 1326 (9 Studien) %/o
Anti-Diphtherie (0,1 I.E./ml)*	100	99,8
Anti-Tetanus (0,1 I.E./ml)*	99,9**	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,9**	99,7
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	99,9**	100
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,5**	99,9
Anti-Polio-Typ 1 (1/8 Verdünnung)*	99,4	99,9
Anti-Polio-Typ 2 (1/8 Verdünnung)*	100	100
Anti-Polio-Typ 3 (1/8 Verdünnung)*	99,4	100
Anti-PRP (Hib) (0,15 µg/ml)*	100	100
Anti-PRP (Hib) (1,0 µg/ml)	96,7	99,2

* allgemein anerkannter cut-off, der auf eine Schutzwirkung hinweist

** Ergebnisse nach 3 Dosen aus Studien, in denen DTPa-HB-IPV/Hib im Alter von 3, 5 und 11 Monaten verabreicht wurde.

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Pulver in Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylgummi).

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

Packungsgrößen zu 1, 10, 20, 25, 40, 50 und 100 Impfdosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Lagerung kann sich in der Spritze mit der DTPa-IPV-Suspension eine weiße Ablagerung mit klarem Überstand bilden. Dies ist jedoch kein Anzeichen für eine Qualitätsminderung.

Die Fertigspritze ist kräftig zu schütteln, bis eine homogene Suspension entsteht. Die DTPa-IPV-Suspension in der Spritze, das Hib-Pulver im Glasfläschchen sowie auch der rekonstituierte Impfstoff sind per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen vor Verabreichung zu untersuchen. Wenn solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Der Impfstoff wird rekonstituiert, indem man dem Fläschchen mit dem darin enthaltenen Hib-Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze mit der DTPa-IPV-Suspension zusetzt.

Der rekonstituierte Impfstoff sollte umgehend verabreicht werden.

Hinweise zur Herstellung (Rekonstitution) des Impfstoffes:

1. Fertigspritze mit der DTPa-IPV-Suspension kräftig schütteln.
2. Kanüle auf die Spritze mit der DTPa-IPV-Suspension aufsetzen und anschließend den Inhalt der Spritze in das Glasfläschchen mit dem Hib-Pulver injizieren.
3. Das Fläschchen mit belassener Kanüle kräftig schütteln, bis das gesamte Hib-Pulver gelöst ist.
4. Gelösten Impfstoff vollständig zurück in die Spritze aufziehen.
5. Der Spritze eine neue, zur Injektion geeignete Kanüle aufsetzen und den Impfstoff verabreichen.
6. Wird der Impfstoff nicht sofort verabreicht, so ist ein erneutes kräftiges Schütteln unmittelbar vor der Injektion notwendig.
7. Nicht verwendeter, bereits rekonstituierter Impfstoff sollte entsprechend den örtlich vorgeschriebenen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

76a/97

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.04.1998/21.04.2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

Je Impfdosis: Pulver (Hib-Komponente) und 0,5 ml Suspension (DTPa-IPV-Komponente).

1 Impfdosis:

1 Glasfläschchen mit Hib-Pulver und 1 Fertigspritze mit DTPa-IPV-Suspension

10 Impfdosen:

10 Glasfläschchen mit Hib-Pulver und 10 Fertigspritzen mit DTPa-IPV-Suspension

50 Impfdosen:

50 Glasfläschchen mit Hib-Pulver und 50 Fertigspritzen mit DTPa-IPV-Suspension

PAE 12950

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin