



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

- Diphtherie-Toxoid<sup>1</sup>  
mind. 30 Internationale Einheiten (I.E.)
- Tetanus-Toxoid<sup>1</sup>  
mind. 40 Internationale Einheiten (I.E.)
- Bordetella pertussis*-Antigene
  - Pertussis-Toxoid (PT)<sup>1</sup> 25 Mikrogramm
  - Filamentöses Hämagglutinin (FHA)<sup>1</sup> 25 Mikrogramm
  - Pertactin (PRN)<sup>1</sup> 8 Mikrogramm
- Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBs)<sup>2,3</sup> 10 Mikrogramm
- Poliomyelitisviren (inaktiviert) (IPV)
  - Typ 1 (Mahoney-Stamm)<sup>4</sup> 40 D-Antigeneinheiten
  - Typ 2 (MEF-1-Stamm)<sup>4</sup> 8 D-Antigeneinheiten
  - Typ 3 (Saukett-Stamm)<sup>4</sup> 32 D-Antigeneinheiten
- Haemophilus influenzae* Typ b-Polysaccharid 10 Mikrogramm (Polyribosylribitolphosphat, PRP)<sup>3</sup> konjugiert an Tetanus-Toxoid als Trägerprotein ca. 25 Mikrogramm

<sup>1</sup> adsorbiert an Aluminiumhydroxid (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 Milligramm Al<sup>3+</sup>  
<sup>2</sup> hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie  
<sup>3</sup> adsorbiert an Aluminiumphosphat (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 Milligramm Al<sup>3+</sup>  
<sup>4</sup> vermehrt in VERO-Zellen

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Suspension zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

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

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

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Infanrix hexa ist zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung gegen Diphtherie,

Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und Erkrankung durch *Haemophilus influenzae* Typ b bei Säuglingen/Kleinkindern indiziert.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

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

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

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

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

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

**Kinder und Jugendliche**

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

**Art der Anwendung**

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Impfstoff darf nicht intravasal oder intradermal verabreicht werden.

Fieberkrämpfe in der Anamnese sowie Krampfanfälle oder plötzlicher Kindstod (SIDS) in der Familienanamnese stellen keine Kontraindikationen für die Anwendung

von Infanrix hexa dar. Kinder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese sollten engmaschig überwacht werden, da diese unerwünschten Ereignisse innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung auftreten können.

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

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

Eine fiebersenkende Behandlung sollte entsprechend den üblichen Behandlungsrichtlinien erfolgen.

#### Besondere Personengruppen

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

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

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

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

#### Interferenz mit Labortests

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Infanrix hexa kann gleichzeitig mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV 7-, PCV 10- und PCV 13-valent), Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff (CRM<sub>197</sub>- und TT-konjugiert), Meningokokken-A-, C-, W-135- und Y-Konjugatimpfstoff (TT-konjugiert), oralem Rotavirusimpfstoff und Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen-(MMRV-) Impfstoff verabreicht werden.

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

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

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

##### Zusammenfassende Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeiten pro Dosis werden wie folgt angegeben:

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



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

Siehe Tabelle unten

- Erfahrungen mit der Koadministration:

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

In klinischen Studien, in denen einer Gruppe von Kindern Infanrix hexa und Prevenar (PCV 7-valent) gleichzeitig als Auffrischimpfung (4. Impfung) verabreicht wurde,

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

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

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

- Sicherheit bei Frühgeborenen:

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

- Erfahrungen mit dem Hepatitis-B-Impfstoff:

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: www.pei.de

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie <sup>2</sup> , Thrombozytopenie <sup>2</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen <sup>2</sup> , anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Urtikaria) <sup>2</sup> , Allergische Reaktionen (einschließlich Pruritus) <sup>2</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Ungewöhnliches Schreien, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit
	Häufig	Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schläfrigkeit
	Selten	Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode) <sup>2</sup>
	Sehr selten	Krampfanfälle (mit oder ohne Fieber)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten
	Selten	Bronchitis, Apnoe <sup>2</sup> [siehe Abschnitt 4.4 zu Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche)]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Hautausschlag, Angioödem <sup>2</sup>
	Sehr selten	Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , Schwellung an der Injektionsstelle (bis 50 mm), Müdigkeit, Schmerzen, Rötung
	Häufig	Fieber $> 39,5^{\circ}\text{C}$ , Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Verhärtung, Schwellung an der Injektionsstelle (über 50 mm) <sup>1</sup>
	Gelegentlich	Diffuse Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks <sup>1</sup>
	Selten	Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde <sup>1,2</sup> , ausgedehnte Schwellung an der Injektionsstelle <sup>2</sup> , Verhärtung an der Injektionsstelle <sup>2</sup> , Bläschen an der Injektionsstelle <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Nebenwirkungen aus Spontanberichten

**Immunogenität**

Die Immunogenität von Infanrix hexa wurde in klinischen Studien bei Kindern ab einem Alter von 6 Wochen im Rahmen eines 2-Dosen- und 3-Dosen-Grundimmunisierungsschemas einschließlich des Impfschemas des Expanded Program on Immunisation (= Erweitertes Impfprogramm der WHO) sowie als Auffrischimpfung untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in der Tabelle 1 unten und der Tabelle 2 auf Seite 5 zusammengefasst.

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

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

Antikörperspiegel gegen jedes der Impfstoff-Antigene.

Entsprechend den Ergebnissen aus verschiedenen Studien ändert sich die Immunantwort gegen das PRP-Antigen von Infanrix hexa, wenn 2 Dosen im Alter von 2 und 4 Monaten gleichzeitig mit einem Tetanus-Toxoid-konjugierten Impfstoff verabreicht werden. Mit Infanrix hexa wird bei mindestens 84 % der Kinder eine anti-PRP-Immunantwort (cut-off-Wert  $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ ) erreicht. Diese Immunantwort erhöht sich auf 88 %, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem Pneumokokken-Impfstoff mit Tetanus-Toxoid (TT)-Träger bzw. auf 98 %, wenn Infanrix hexa gleichzeitig mit einem TT-konjugierten Meningokokken-Impfstoff verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

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

**Schutzwirkung gegen Pertussis**

Der klinische Schutz der Pertussis-Komponente von Infanrix gegen eine typische,

den WHO-Kriterien entsprechende Pertussiserkrankung ( $\geq 21$  Tage anfallsartiger Husten) nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen wurde in folgenden Studien gezeigt: siehe Tabelle 3 auf Seite 5.

**Persistenz der Immunantwort**

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen und einer Auffrischimpfung mit Infanrix hexa wurde eine Persistenz der protektiven Immunität gegen Hepatitis B ( $\geq 10 \text{ ml.E./ml}$ ) bei  $\geq 85\%$  der Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren und bei  $\geq 72\%$  der Kinder im Alter von 7 bis 8 Jahren gezeigt. Nach einer Grundimmunisierung mit 2 Dosen plus

**Tabelle 1**

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

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

N = Anzahl der Kinder

\* In einer Subgruppe von Säuglingen, die bei der Geburt keinen Hepatitis-B-Impfstoff erhalten hatten, hatten 77,7 % der Kinder Anti-HBs-Titer  $\geq 10 \text{ ml.E./ml}$

\*\* Nach der Auffrischimpfung hatten 98,4 % der Kinder eine Anti-PRP-Konzentration  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ , was einen Langzeitschutz anzeigt.

<sup>†</sup> Allgemein anerkannter cut-off-Wert, der eine Schutzwirkung anzeigt.

Tabelle 2

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

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

N = Anzahl der Kinder

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

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

Tabelle 3

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

Tabelle 4

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

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

N = Anzahl der Kinder

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

§ Anzahl der Kinder aus 2 klinischen Studien

Auffrischimpfung blieb die protektive Immunität gegen Hepatitis B bei  $\geq 48\%$  der Kinder im Alter von 11 bis 12 Jahren bestehen.

Das immunologische Gedächtnis gegen Hepatitis B wurde bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren bestätigt. Diese Kinder hatten Infanrix hexa zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung im Säuglingsalter erhalten. Wenn eine zusätzliche Dosis eines monovalenten Hepatitis-B-Impfstoffes verabreicht wurde, wurde eine protektive Immunität bei mindestens 96,8% der Kinder erreicht.

#### Immunogenität bei Frühgeborenen

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

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

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

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

#### Erfahrung nach der Markteinführung

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

Die Effektivität der Hib-Komponente von Infanrix hexa wurde in einer ausgedehnten Post-Marketing-Surveillance-Studie in

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften wird für Impfstoffe nicht verlangt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver mit der Hib-Komponente:  
Laktose (wasserfrei)

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

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Nicht einfrieren.

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

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

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

Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 50 mit oder ohne Nadeln/Kanülen sowie eine Bündelverpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/152/001  
EU/1/00/152/002  
EU/1/00/152/003  
EU/1/00/152/004  
EU/1/00/152/005  
EU/1/00/152/006  
EU/1/00/152/007



EU/1/00/152/008  
EU/1/00/152/021

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. Oktober 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2010

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

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

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
E-Mail: [produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

### 13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/00/152/001  
1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze ohne Nadel/Kanüle

EU/1/00/152/002  
10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen

EU/1/00/152/021  
Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 10 Durchstechflaschen und 10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen

PAE 19961-4

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt