BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hexyon, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Hexyon, 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 dosis[1] (0,5 ml) bevat:

Difterietoxoïd	niet minder dan 20 IE[2,4] (30 Lf)
Tetanustoxoïd	niet minder dan 40 IE[3,4] (10 Lf)
Bordetella pertussis-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
Haemophilus influenzae type b polysacharide (polyribosylribitolfosfaat) geconjugeerd aan tetanuseiwit	12 microgram 22-36 microgram

[1] Geadsorbeerd aan gehydrateerd aluminiumhydroxide (0,6 mg Al^{3+})
[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
Fenylalanine ……85 microgram
(Zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Hexyon is een witachtige, troebele suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hexyon (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 Hexyon 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 Hexyon 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 Hexyon moet een boosterdosis worden gegeven.
Na een primair vaccinatieschema met drie doses Hexyon moet een boosterdosis worden gegeven.

Boosterdoses 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 boosterdosis hepatitis B-vaccin te geven. Hexyon kan als booster worden overwogen.

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

Hexyon 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 boosterdosis worden gegeven:

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

Andere pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Hexyon 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 deltaspier.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van een anafylactische reactie na eerdere toediening van Hexyon.

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 Hexyon of een vaccin met dezelfde componenten of bestanddelen.

Vaccinatie met Hexyon 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 vaccinatiereeks 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.

Hexyon 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.
Hexyon 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 mogelijk niet tegen hepatitis B-infectie.

Hexyon 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 Hexyon 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 ≥40°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 Hexyon. 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 248 premature zuigelingen gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van Hexyon 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).

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.

Immuunresponsen 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 (geïnfecteerd en niet-geïnfecteerd) toonden aan dat Hexyon 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.

Hexyon 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

Hexyon 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.

Hexyon 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 Hexyon 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 Hexyon 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 (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥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)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken
	Vaak	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Koorts (lichaamstemperatuur ≥38,0°C) Prikkelbaarheid Pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats
	Vaak	Verharding op de injectieplaats
	Soms	Koorts (lichaamstemperatuur ≥ 39,6°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.

Veiligheid bij premature zuigelingen

Hexyon is toegediend aan 143 premature zuigelingen (geboren na een zwangerschapsduur van 24 tot 36 weken) die een primaire vaccinatiereeks van 2 doses kregen op de leeftijd van 2 en 4 maanden, gevolgd door een boosterdosis op de leeftijd van 11 maanden (gelijktijdig met andere standaard zuigelingenvaccins). De bijwerkingen waren vergelijkbaar voor alle groepen premature zuigelingen, inclusief de extreem premature zuigelingen, en de reacties waren voornamelijk van lichte intensiteit. In het klinische onderzoek werd geen aan het vaccin gerelateerd geval van apneu gerapporteerd bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4 voor informatie over apneu).

Potentiële bijwerkingen

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

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 (multipele 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

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 Hexyon bij kinderen ouder dan 24 maanden is niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Resultaten voor elk van de componenten worden hieronder samengevat:

Tabel 1 toont de immuunresponsen na primaire vaccinatie (primaire vaccinaties met 2 en 3 doses, met of zonder hepatitis B bij de geboorte).

Tabel 2 toont de immuunresponsen na boostervaccinatie.

Tabel 3 toont de persistentie van de immuunrespons voor verschillende schema's.

Aanvullende gegevens worden vervolgens verstrekt voor de immuunresponsen bij premature zuigelingen (primaire vaccinatie van 2 en 3 doses, inclusief follow-up naar de persistentie op lange termijn), de immuunresponsen bij zuigelingen geboren uit vrouwen gevaccineerd met Tdap tijdens de zwangerschap (inclusief follow-up naar de persistentie op lange termijn), en de immuunresponsen bij aan HIV blootgestelde zuigelingen.

Immuunresponsen na primaire vaccinatie

Tabel 1: Seroprotectie-/Seroconversiepercentages* één maand na een primaire vaccinatiereeks met 2 of 3 doses Hexyon

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/verdunning))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunning))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunning))		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.

Immuunresponsen na boostervaccinatie

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

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/verdunning))		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunning))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunning))		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 Hexyon 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 ≥0,15 µg/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 Hexyon

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/verdunning))	NA[d]	NA[d]	99.5
Anti-Polio type 2 (≥8 (1/verdunning))	NA[d]	NA[d]	100
Anti-Polio type 3 (≥8 (1/verdunning))	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 Hexyon 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 anamnestische 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 anamnestische 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 Hexyon worden behandeld.

Immuunresponsen op Hexyon bij premature zuigelingen

Primaire reeks van 2 doses en boosterdosis

De immuunresponsen op Hexyon-antigenen werden geëvalueerd bij 143 premature zuigelingen geboren na een zwangerschapsduur van 24 tot 36 weken, inclusief extreem premature (<28 weken), zeer premature (28-30 weken), matig premature (31-33 weken), en laat premature (34-36 weken) zuigelingen, na een primaire vaccinatie met 2 doses op de leeftijd van 2 en 4 maanden en een boosterdosis op de leeftijd van 11 maanden (toegediend gelijktijdig met andere standaard zuigelingenvaccins: geconjugeerd pneumokokkenvaccin, rotavirusvaccin, en geconjugeerd meningokokken C-vaccin).

Eén maand na de boosterdosis waren 100% van de proefpersonen serobeschermd tegen difterie (≥0,1 IE/ml), tetanus (≥0,1 IE/ml) en poliovirus types 1, 2, en 3 (≥8 [1/verdunning]); 94,5% was serobeschermd tegen hepatitis B (≥10 mIE/ml) en 92,3% tegen Hib invasieve ziekte (≥1 µg/ml). Wat betreft pertussis ontwikkelde 99,2% en 100% van de proefpersonen antilichamen ≥8 EU/ml tegen respectievelijk PT- en FHA-antigenen.

Bij extreem premature zuigelingen (<28 weken) was 81,0% van de proefpersonen serobeschermd tegen Hib invasieve ziekte (≥1 µg/ml), en de responsen op andere antigenen waren vergelijkbaar met die bereikt door andere premature zuigelingen.

Primaire reeks van 3 doses en boosterdosis

Immuunresponsen op Hexyon antigenen bij (105) premature zuigelingen (geboren in 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 boosterdosis bij een leeftijd van 13 maanden.
Een maand na de primaire vaccinatie hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie (≥0,01 IE/ml), tetanus (≥0,01 IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥8 (1/verdunning)); 89,8% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥10 IE/ml) en 79,4% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes (≥0,15 µg/ml).
Een maand na de boosterdosis hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie (≥0,1 IE/ml), tetanus (≥0,1 IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥8 (1/verdunning); 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 boosterdosis ontwikkelde 98,8% van de proefpersonen ≥8 EU/ml aan antilichamen tegen zowel PT- als FHA-antigenen. Concentraties van pertussis-antilichamen namen dertien maal toe na de primaire vaccinatie en 6 tot 14 maal na de boosterdosis.

Op 5-jarige leeftijd werd bij premature zuigelingen (44, inclusief 40 geboren uit vrouwen gevaccineerd met het Tdap-vaccin tijdens de zwangerschap) hoge persistentie van de immuunrespons tegen difterie, tetanus, poliovirus 1, 2, 3, en Hib-antigenen aangetoond, vergelijkbaar met die waargenomen bij voldragen zuigelingen. De persistentie van de immuunrespons tegen hepatitis B- en pertussis-antigenen bij premature zuigelingen was lager dan de waarden voor voldragen zuigelingen weergegeven in tabel 3; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

Responsen op DTaP-IPV boosterdosis toegediend op 5- tot 7-jarige leeftijd werden waargenomen bij 96% tot 100% van de kinderen, wat het aanhoudende immuungeheugen geïnduceerd door de zuigelingenvaccinatie bevestigde.

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

Immuunresponsen op Hexyon 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 boosterdosis 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 (≥0.01 IE/ml), tetanus (≥0.01 IE/ml) en poliovirus types 1 en 3 (≥8 (1/verdunning)); 97,3% van de proefpersonen had seroprotectie tegen poliovirus type 2 (≥8 (1/verdunning)); 94,6% van de proefpersonen had seroprotectie tegen hepatitis B (≥10 IE/ml) en 88,0% had seroprotectie tegen Hib invasieve ziektes (≥0.15 µg/ml).
Een maand na de boosterdosis hadden alle proefpersonen seroprotectie tegen difterie (≥0,1 IE/ml), tetanus (≥0,1 IE/ml) en poliovirus types 1, 2 en 3 (≥8 (1/verdunning)); 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 boosterdosis ontwikkelde 99,4% van de proefpersonen ≥8 EU/ml aan antilichamen tegen zowel PT- en FHA-antigenen. Concentraties van pertussis antilichamen namen 5 tot 9 maal toe na de primaire vaccinatie en 8 tot 19 maal na de boosterdosis.

Op 5-jarige leeftijd werd bij zuigelingen geboren uit vrouwen gevaccineerd met het Tdap-vaccin tijdens de zwangerschap (94, inclusief 54 voldragen en 40 premature zuigelingen) hoge persistentie van de immuunrespons tegen difterie, tetanus, poliovirus types 1, 2, 3, en Hib-antigenen aangetoond. De persistentie van de immuunrespons tegen hepatitis B- en pertussis-antigenen was lager dan de waarden weergegeven in tabel 3; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

Responsen op de DTaP-IPV boosterdosis toegediend op 5- tot 7-jarige leeftijd werden waargenomen bij 98,5%-100% van de kinderen, wat het aanhoudende immuungeheugen geïnduceerd door de zuigelingenvaccinatie bevestigde.

Immuunrespons op Hexyon bij aan HIV blootgestelde zuigelingen

Immuunresponsen op Hexyon-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 boosterdosis bij 15 tot 18 maanden oud.
Eén maand na de primaire vaccinatie waren alle zuigelingen serobeschermd tegen difterie (≥0,01 IE/ml), tetanus (≥0,01 IE/ml), poliovirus type 1, 2 en 3 (≥8 (1/verdunning), hepatitis B (≥10 IE/ml), en meer dan 97,6% voor invasieve Hib-ziekten (≥0,15 µg/ml).
Eén maand na de boosterdosis waren alle proefpersonen serobeschelmd tegen difterie (≥0,1 IE/ml), tetanus (≥0,1 IE/ml), poliovirus type 1, 2 en 3 (≥8 (1/verdunning), 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 boosterdosis 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 prevaccinatieniveau (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 Hexyon 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 boosterdosis bij peuters. Het vermogen van de aP-antigenen in Hexyon 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 Hexyon 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 boosterdosis (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

Dinatriumwaterstoffosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
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 Hexyon worden gebruikt of worden weggegooid. Deze gegevens zijn slechts bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te instrueren in geval zich een tijdelijke temperatuursoverschrijding heeft voorgedaan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hexyon in voorgevulde spuiten
0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met plunjerstop (halobutyl) en een Luer-Lock-adapter met een beschermdopje (halobutyl + polypropeen).

Verpakkingsgrootte van 1, 10 of 50 of multiverpakking met 50 (5 verpakkingen van 10) voorgevulde spuit(en) zonder naald(en).
Verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal).
Verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde spuit(en) met losse naald(en) (roestvrij staal) met veiligheidsschild (polycarbonaat).

Hexyon 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.

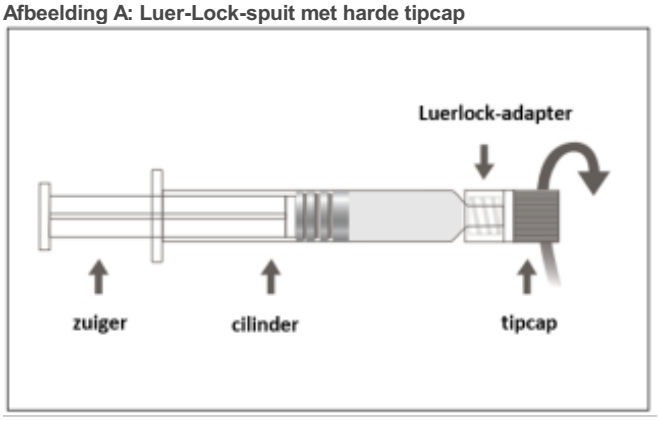
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

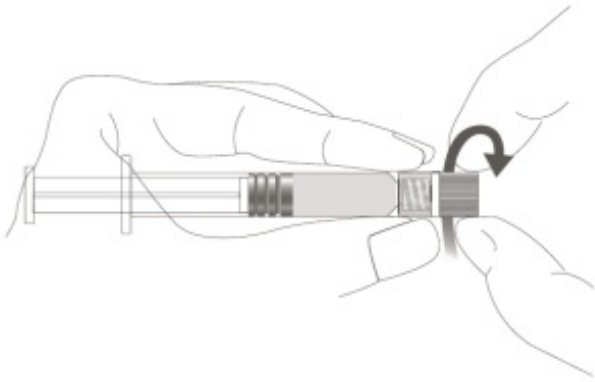
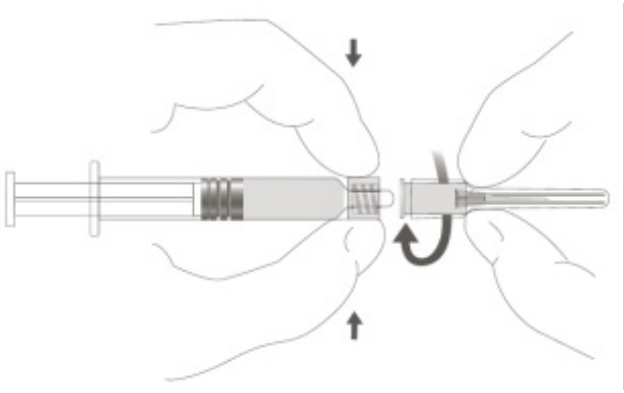
Hexyon in voorgevulde spuiten
Voor het gebruik moet de voorgevulde injectiespuit worden geschud zodat een homogene witachtige, troebele suspensie wordt verkregen.

Voorbereiding voor toediening

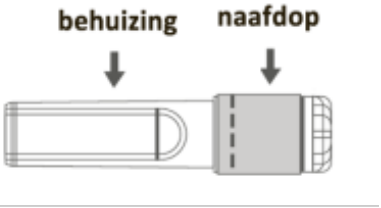
Doe een visuele inspectie van de spuit met suspensie voor injectie voorafgaand aan het toedienen. In geval van vreemde deeltjes, lekkage, voortijdige activering van de zuiger of defecte tipcap, gooit u de voorgevulde spuit weg.
De spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en mag niet opnieuw worden gebruikt.

Instructies voor gebruik van de voorgevulde Luer-Lock-spuit
Afbeelding A: Luer-Lock-spuit met harde tipcap

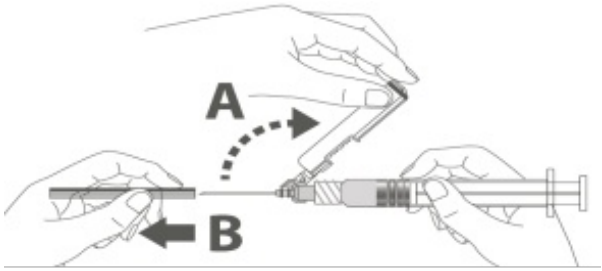
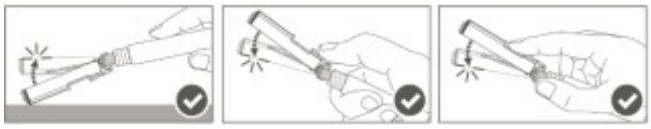
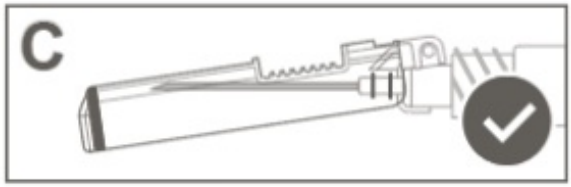
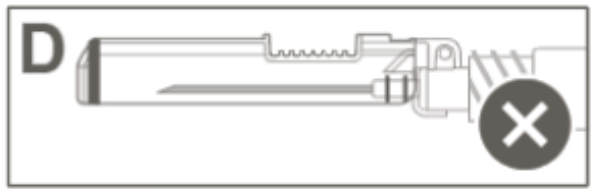


Stap 1: Houd de Luer-Lock-adapter met één hand vast (voorkom dat u de zuiger of cilinder van de spuit vasthoudt) en schroef de tipcap los door deze te draaien.	
Stap 2: Om de naald aan de spuit te bevestigen, draait u de naald voorzichtig in de Luer-Lock-adapter van de spuit tot u lichte weerstand voelt.	

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.

<u>Hexyon in injectieflacons</u>
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.

<u>Afval</u>

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

Hexyon in injectieflacons
EU/1/13/829/001

Hexyon in voorgevulde spuiten
EU/1/13/829/002
EU/1/13/829/003
EU/1/13/829/004
EU/1/13/829/005
EU/1/13/829/006
EU/1/13/829/007
EU/1/13/829/008
EU/1/13/829/009
EU/1/13/829/010
EU/1/13/829/011

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

05/2026.

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