

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hexyon Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Hexyon Injektionssuspension

Diphtherie-Tetanus-Pertussis(azellulär, aus Komponenten)-Hepatitis-B(rDNA)-Polio-myelitis(inaktiviert)-*Haemophilus-influenzae*-Typ-b(konjugiert)-Adsorbat-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis¹ (0,5 ml) enthält:

Diphtherie-Toxoid	mind. 20 I.E. ²
Tetanus-Toxoid	mind. 40 I.E. ²
<i>Bordetella-pertussis</i> -Antigene	
Pertussis-Toxoid	25 Mikrogramm
Filamentöses Hämagglutinin	25 Mikrogramm
Inaktivierte Polioviren ³	
Typ 1 (Mahoney)	40 D-Antigen-Einheiten ⁴
Typ 2 (MEF-1)	8 D-Antigen-Einheiten ⁴
Typ 3 (Saukett)	32 D-Antigen-Einheiten ⁴
Hepatitis-B-Oberflächenantigen ⁵	10 Mikrogramm
<i>Haemophilus-influenzae</i> -Typ-b-Polysaccharid (Polyribosylribitolphosphat) konjugiert an Tetanus-Protein	22–36 Mikrogramm

- ¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid (0,6 mg Al³⁺)
- ² untere Vertrauensgrenze (p = 0,95)
- ³ gezüchtet in Vero-Zellen
- ⁴ oder äquivalente Antigenmengen, bestimmt durch eine geeignete immunchemische Methode
- ⁵ hergestellt in Hefezellen (*Hansenula polymorpha*) durch rekombinante DNA-Technologie

Der Impfstoff kann Spuren von Glutaraldehyd, Formaldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B enthalten. Diese Substanzen werden während des Herstellungsprozesses verwendet (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Hexyon ist eine weißlich-trübe Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) wird zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und durch *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) verursachte invasive Krankheiten bei Säuglingen und Kleinkindern ab einem Alter von sechs Wochen angewendet.

Der Impfstoff sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Die Grundimmunisierung besteht aus 2 Impfdosen (im Abstand von mindestens

8 Wochen) oder 3 Impfdosen (im Abstand von mindestens 4 Wochen) entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen.

Jedes Impfschema einschließlich des erweiterten Impfprogramms der WHO (EPI = Expanded Program on Immunisation) im Alter von 6, 10, 14 Wochen kann angewendet werden, unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt der Geburt eine Dosis Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht wurde oder nicht.

Wurde zum Zeitpunkt der Geburt eine Dosis Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht, kann Hexyon ab einem Alter von sechs Wochen anstelle der weiteren Dosen des Hepatitis-B-Impfstoffs angewendet werden. Ist eine zweite Dosis Hepatitis-B-Impfstoff vor diesem Alter erforderlich, sollte ein monovalenter Hepatitis-B-Impfstoff angewendet werden.

Wenn eine Dosis Hepatitis-B-Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt verabreicht wurde, kann das sequenzielle Sechsfach/Fünffach/Sechsfach-Grundimmunisierungs-Impfschema für Kinder mit Hexyon und einem pentavalenten DTaP-IPV/Hib-Impfstoff entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

Auffrischimpfung

Nach der Grundimmunisierung mit 2 Impfdosen Hexyon muss eine Auffrischimpfung verabreicht werden.

Nach der Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen Hexyon sollte eine Auffrischimpfung verabreicht werden.

Die Auffrischimpfung sollte frühestens 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis zur Grundimmunisierung und entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen verabreicht werden. Es muss zumindest eine Dosis Hib-Impfstoff verabreicht werden.

Außerdem:

Wurde zum Zeitpunkt der Geburt keine Hepatitis-B-Impfung durchgeführt, ist die Verabreichung einer Dosis Hepatitis-B-Impfstoff als Auffrischimpfung erforderlich. Hexyon kann hier zur Auffrischimpfung eingesetzt werden.

Wird Hexyon gemäß dem 3-Dosen-Impfschema der WHO (EPI) im Alter von 6, 10, 14 Wochen ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt verabreicht, muss eine Auffrischimpfung gegen Hepatitis B durchgeführt werden. Zumindest sollte eine Auffrischimpfung mit einer Dosis Polio-Impfstoff verabreicht werden. Hexyon kann hier zur Auffrischimpfung eingesetzt werden.

Wenn zum Zeitpunkt der Geburt eine Hepatitis-B-Impfung durchgeführt wurde, kann die Auffrischimpfung nach der Gabe von 3 Dosen Hexyon zur Grundimmunisierung mit Hexyon oder einem pentavalenten DTaP-IPV/Hib-Impfstoff erfolgen.

Hexyon kann Kindern, die zuvor mit einem anderen hexavalenten Impfstoff geimpft wurden, als Auffrischimpfung verabreicht werden. Hexyon kann auch als Auffrischimpfung verabreicht werden, wenn zuvor ein pentavalenter DTaP-IPV/Hib-Impfstoff zusammen mit einem monovalenten Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht wurde.

Andere pädiatrische Altersgruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hexyon bei Säuglingen im Alter von unter 6 Wochen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen keine Daten von älteren Kindern vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär injiziert. Die Anwendung erfolgt vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (M. vastus lateralis), bei älteren Kindern (etwa ab einem Alter von 15 Monaten) in den Oberarm (M. deltoideus).

Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Anamnese einer anaphylaktischen Reaktion nach vorheriger Verabreichung von Hexyon.

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen möglicherweise in Spuren vorhandene Produktionsrückstände (Glutaraldehyd, Formaldehyd, Neomycin, Streptomycin und Polymyxin B), gegen Pertussis-Impfstoffe oder nach früherer Verabreichung von Hexyon oder eines Impfstoffs, der die gleichen Komponenten oder Bestandteile enthält.

Eine Impfung mit Hexyon ist kontraindiziert, wenn bei dem zu impfenden Kind eine Enzephalopathie unbekannter Ätiologie innerhalb von 7 Tagen nach einer früheren Verabreichung eines Pertussis-Antigen-haltigen Impfstoffs (Ganzkeim oder azellulär) auftrat.

Unter diesen Umständen sollte die Pertussis-Impfung nicht weitergeführt und die Impfschritte mit Diphtherie-, Tetanus-, Hepatitis-B-, Poliomyelitis- und Hib-Impfstoffen vervollständigt werden.

Bei nicht eingestellten neurologischen Erkrankungen oder Epilepsien sollte ein Pertussis-Antigen-haltiger Impfstoff nicht verabreicht werden, bis die Behandlung eingeleitet wurde, der Zustand sich stabilisiert hat und der Nutzen der Impfung das Risiko deutlich überwiegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hexyon verhindert keine Krankheiten, die durch andere Erreger als *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis-B-Viren, Polioviren oder *Haemophilus influenzae* Typ b verursacht werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine Hepatitis D durch die Immunisierung verhindert wird, da die (durch den Delta-Erreger verursachte) Hepatitis D nur im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Infektion auftritt. Hexyon schützt nicht vor Infektionen mit anderen Erregern wie dem Hepatitis-A-, -C- und -E-Virus oder anderen hepatotropen Erregern.

Aufgrund der langen Inkubationszeit der Hepatitis B ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine bisher unerkannte Hepatitis-B-Infektion vorliegt. Der Impfstoff könnte in solchen Fällen eine Hepatitis-B-Erkrankung nicht verhindern.

Hexyon schützt nicht vor Erkrankungen, die von anderen *Haemophilus-influenzae*-Typen verursacht wurden, oder vor Meningitiden anderer Ätiologie.

Vor der Impfung

Die Impfung sollte verschoben werden, wenn das zu impfende Kind an einer mittelschweren oder schweren akuten fieberhaften Erkrankung oder Infektion leidet. Bei leichten Infektionen und/oder geringfügig erhöhter Temperatur sollte die Impfung nicht verschoben werden.

Der Impfung sollte eine Anamneseerhebung unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und möglicher Nebenwirkungen vorausgehen. Bei Kindern, die nach früheren Impfungen mit ähnlichen Antigenkomponenten innerhalb von 48 Stunden schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen entwickelt haben, darf Hexyon nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Vor der Injektion eines biologischen Präparates muss der für die Verabreichung Verantwortliche stets alle bekannten Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbeugung von allergischen oder anderen Reaktionen ergreifen. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Wenn nachweislich eines der folgenden Ereignisse nach Anwendung eines Pertussis-Antigen-haltigen Impfstoffs auftrat, sollte vor Verabreichung weiterer Dosen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen:

- Temperatur $\geq 40^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 48 Stunden, die nicht auf eine andere erkennbare Ursache zurückzuführen ist;
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand (hypoton-hyporesponsive Episode) innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung;
- anhaltendes, untröstliches Schreien mit einer Dauer von ≥ 3 Stunden innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung;
- Krampfanfälle mit oder ohne Fieber innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung.

Unter bestimmten Umständen, z.B. einer hohen Inzidenz von Pertussis, kann der mögliche Nutzen der Impfung die möglichen Risiken überwiegen.

Fieberkrämpfe in der Eigenanamnese, sowie Krampfanfälle oder plötzlicher Kindstod (SIDS) in der Familienanamnese, sind keine Kontraindikation für die Anwendung von Hexyon. Da Fieberkrämpfe innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Impfung auftreten können, müssen Kinder mit Fieberkrämpfen in der Anamnese in diesem Zeitraum sorgfältig überwacht werden.

Wenn ein Guillain-Barré-Syndrom oder eine Plexus-brachialis-Neuritis nach einer früheren Verabreichung eines Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoffs auftrat, sollte die weitere Gabe eines solchen Impfstoffs nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (z.B. abhängig davon, ob die Grundimmunisierung vollständig ist oder nicht). Die Impfung ist im Allgemeinen bei

Kindern mit unvollständiger Grundimmunisierung (weniger als 3 Dosen) sinnvoll.

Die Immunogenität des Impfstoffs kann durch eine immunsuppressive Therapie oder eine Immundefizienz reduziert sein. Die Impfung sollte verschoben werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. Jedoch wird die Impfung von Kindern mit chronischer Immundefizienz, wie z.B. einer HIV-Infektion, empfohlen, auch wenn die Antikörperantwort eingeschränkt sein könnte.

Spezielle Patientengruppen

Für Frühgeborene stehen keine Daten zur Verfügung, die Höhe des Schutzes ist unbekannt. Möglicherweise fällt die Immunantwort geringer aus.

Die Immunantwort auf den Impfstoff wurde in Bezug auf den genetischen Polymorphismus nicht untersucht.

Bei Kindern mit chronischem Nierenversagen ist eine eingeschränkte Immunantwort auf die Hepatitis-B-Komponente zu beobachten, so dass je nach Höhe des Antikörperspiegels (anti-HBsAg) gegen das Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen (HBsAg) die Verabreichung zusätzlicher Dosen eines Hepatitis-B-Impfstoffs in Erwägung gezogen werden sollte.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hexyon darf nicht intravasal, intradermal oder subkutan injiziert werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollte bei Kindern mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen der Impfstoff nur mit Vorsicht verabreicht werden, da es nach intramuskulärer Anwendung zu einer Einblutung kommen kann.

Bei der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 28 . Schwangerschaftswoche), insbesondere von solchen mit einer Lungenunreife in der Vorgeschichte, sollte das potenzielle Risiko einer Apnoe berücksichtigt und die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über 48 bis 72 Stunden erwogen werden. Da der Nutzen der Impfung gerade bei dieser Säuglingsgruppe hoch ist, sollte die Impfung Frühgeborenen nicht vorenthalten und auch nicht aufgeschoben werden.

Interferenz mit Labortests

Da das Hib-Kapselpolysaccharid-Antigen über den Urin ausgeschieden wird, kann innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach der Impfung der Hib-Antigentest im Urin positiv sein. Um eine Hib-Infektion während dieses Zeitraums nachzuweisen, sollten andere Tests durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten über die zeitgleiche Verabreichung von Hexyon mit einem Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zeigten keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.

Daten über die zeitgleiche Verabreichung einer Auffrischimpfung von Hexyon mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen zeigten keine klinisch relevante Beeinträchtigung der

Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene. Hexyon und Varizellen-Impfstoffe sollten nicht zeitgleich verabreicht werden, da es zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der Antikörperantwort kommen kann.

Daten über die zeitgleiche Verabreichung von Hexyon mit Rotavirus-Impfstoffen zeigten bei der Grundimmunisierung keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.

Daten über die zeitgleiche Verabreichung von Hexyon mit einem Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff oder einem Meningokokken-Gruppen-A-, -C-, -W-135- und -Y-Konjugatimpfstoff zeigten keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.

Wird die zeitgleiche Verabreichung mit einem anderen Impfstoff erwogen, sollten die Impfungen an unterschiedlichen Injektionsstellen durchgeführt werden.

Hexyon darf nicht mit anderen Impfstoffen oder anderen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurden keine signifikanten klinischen Wechselwirkungen mit anderen Behandlungsmethoden oder biologischen Produkten beobachtet, mit Ausnahme einer immunsuppressiven Therapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interferenz mit Labortests: siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend. Dieser Impfstoff ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter vorgesehen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien mit Kindern, die Hexyon erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Reaktionen Schmerz und Erythem an der Injektionsstelle, Reizbarkeit und Schreien.

Im Vergleich zu den folgenden Dosen wurde nach der ersten Dosis auf Abfrage eine leicht erhöhte Reaktogenität berichtet.

Die Verträglichkeit von Hexyon bei Kindern im Alter von über 24 Monaten wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen 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 ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Starke Schwellung der betroffenen Extremität: Von ausgedehnten Reaktionen an der Injektionsstelle (> 50 mm) einschließlich starker Schwellung der Extremität, die sich von der Injektionsstelle über ein oder beide benachbarten Gelenke ausdehnt, wurde bei Kindern berichtet. Diese Reaktionen beginnen innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der Impfung und können mit Erythem, Überwärmung, Druckempfindlichkeit oder Schmerz an der Injektionsstelle einhergehen und klingen spontan innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder ab. Das Risiko scheint von der Anzahl vorheriger Dosen Impfstoff mit azellulärer Pertussis-Komponente abhängig zu sein, mit einem größeren Risiko nach der 4. und 5. Dosis.

d. Mögliche Nebenwirkungen (Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen, die bei anderen Impfstoffen, die eine oder mehrere Komponenten oder Bestandteile von Hexyon enthalten, beobachtet wurden, jedoch nicht bei Hexyon selbst.)

Erkrankungen des Nervensystems

- Nach der Verabreichung von Tetanus-Toxoid-haltigen Impfstoffen wurde von Plexus-brachialis-Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom berichtet.
- Periphere Neuropathie (Polyradikuloneuritis, Fazialisparese), Optikusneuritis, Demyelinisierung des Zentralnervensystems (Multiple Sklerose) wurden nach Verabreichung von Hepatitis-B-Antigen-haltigen Impfstoffen beobachtet.
- Enzephalopathie/Enzephalitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 . Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach der Impfung mit *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-haltigen Impfstoffen können ödematöse Reaktionen an einer oder beiden unteren Gliedmaßen auftreten. Diese Reaktionen treten hauptsächlich bei der Grundimmunisierung und innerhalb der ersten Stunden nach Impfung auf. Als Begleitsymptome können Zyanose, Rötung, transiente Purpura und heftiges Schreien auftreten. Alle Reaktionen bilden sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden spontan und ohne Folgen zurück.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51-59
 D-63225 Langen
 Tel: +49 (0) 6103 77 0
 Fax: +49 (0) 6103 77 1234
 Website: <http://www.pei.de>

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Nebenwirkungsberichte während der Vermarktung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion
	Selten	Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schreien, Schläfrigkeit
	Häufig	ungewöhnliches Schreien (anhaltendes Schreien)
	Selten	Krampfanfälle mit oder ohne Fieber*
	Sehr selten	Muskelhypotonie oder hypoton-hyporesponsive Episoden (HHE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen
	Häufig	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Hautausschlag
	Sehr häufig	Schmerz, Erythem und Schwellung an der Injektionsstelle Reizbarkeit Fieber (Körpertemperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Induration an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Knötchen an der Injektionsstelle Fieber (Körpertemperatur $\geq 39,6^\circ\text{C}$)
	Selten	Starke Schwellung der betroffenen Extremität†

* Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

† siehe Abschnitt c

Tabelle 2: Seroprotektions-/Serokonversionsraten* einen Monat nach der Grundimmunisierung mit 2 oder 3 Dosen Hexyon

Grenzwerte der Antikörpertiter	Zwei Dosen		Drei Dosen	
	3-5 Monate	6-10-14 Wochen	2-3-4 Monate	2-4-6 Monate
	N = 249**	N = 123 bis 220†	N = 322††	N = 934 bis 1270‡
	%	%	%	%
Anti-Diphtherie ($\geq 0,01$ I.E./ml)	99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-Tetanus ($\geq 0,01$ I.E./ml)	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonversion**) (Immunantwort§)	93,4	93,6	88,3	96,0
	98,4	100,0	99,4	99,7
Anti-FHA (Serokonversion**) (Immunantwort§)	92,5	93,1	90,6	97,0
	99,6	100,0	99,7	99,9
Anti-HBs (≥ 10 ml.E./ml)	/	99,0	/	99,7
	mit Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt			
ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-Polio Typ 1 (≥ 8 [1/Verdünnung])	90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-Polio Typ 2 (≥ 8 [1/Verdünnung])	95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-Polio Typ 3 (≥ 8 [1/Verdünnung])	96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP ($\geq 0,15$ µg/ml)	71,5	95,4	96,2	98,0

* allgemein anerkannt als Schutzsurrogat (PT, FHA) oder Schutzkorrelat (andere Komponenten)
 N = Anzahl der untersuchten Kinder (Per-Protokoll-Gruppe)

** Impfschema: 3, 5 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Finnland, Schweden)

† Impfschema: 6, 10, 14 Wochen mit und ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Republik Südafrika)

†† Impfschema: 2, 3, 4 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Finnland)

‡ Impfschema: 2, 4, 6 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Argentinien, Mexiko, Peru) bzw. mit Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Costa Rica und Kolumbien)

‡‡ Serokonversion: mindestens 4-facher Anstieg gegenüber dem Wert vor der Impfung (vor der 1. Dosis)

§ Immunantwort: Lag die Antikörperkonzentration vor der Impfung bei < 8 E.E./ml, dann sollte die Antikörperkonzentration nach der Impfung bei ≥ 8 E.E./ml liegen. Ansonsten sollte die Antikörperkonzentration nach Impfung mindestens der Antikörperkonzentration vor der Immunisierung entsprechen.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gov.at>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert, ATC-Code: J07CA09

Die Immunogenität von Hexyon bei Kindern im Alter von über 24 Monaten wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Die Ergebnisse für jede der Antigen-Komponenten sind in der Tabelle 2 auf Seite 3 und Tabelle 3 zusammengefasst.

Immunantwort auf Hib- und Pertussis-Antigene nach 2 Dosen im Alter von 2 und 4 Monaten

Die Immunantwort auf Hib- (PRP) und Pertussis-Antigene (PT und FHA) wurde nach 2 Dosen in einer Untergruppe der Probanden (N = 148) ausgewertet, die Hexyon im Alter von 2, 4 und 6 Monaten erhalten hatten. Die Immunantwort auf die PRP-, PT- und FHA-Antigene einen Monat nachdem 2 Dosen im Alter von 2 und 4 Monaten verabreicht wurden, war ähnlich der Antwort, die man einen Monat nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen im Alter von 3 und 5 Monaten beobachtet hatte: eine anti-PRP-Antikörperkonzentration $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ wurde bei 73,0% der Probanden beobachtet, eine anti-PT-Immunantwort in 97,9% der Probanden und eine anti-FHA-Immunantwort in 98,6% der Probanden.

Persistenz der Immunantwort

Studien zur Langzeitpersistenz der Impfstoff-induzierten Antikörper nach variierenden Grundimmunisierungen bei Kindern/Säuglingen mit oder ohne Hepatitis-B-Impfung bei der Geburt, zeigten eine Aufrechterhaltung der Antikörperspiegel höher als die anerkannten Schutzlevel oder Antikörpergrenzwerte für die Impfstoffantigene (siehe Tabelle 4 auf Seite 5).

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Immunantwort auf die Hepatitis-B-Komponente des Impfstoffs bis zu 9 Jahre nach Grundimmunisierung mit einer Dosis Hepatitis-B-Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt, gefolgt von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten ohne Auffrischung im Säuglingsalter, anhält. 49,3% der Geimpften hatten einen Antikörpertiter von $\geq 10 \text{ mI.E./ml}$ mit einer geometrischen Durchschnittskonzentration von 13,3 (95% CI: 8,82–20,0) mI.E./ml. Bei 93% der Geimpften wurde durch die Anwesenheit einer anamnesticen Antwort auf eine Hepatitis-B-Impfung im Alter von 9 Jahren ein Immungedächtnis für Hepatitis B nachgewiesen, mit einer geometrischen Durchschnittskonzentration von 3692 (95% CI: 1886–7225) mI.E./ml nach Impfung.

Tabelle 3: Seroprotektions-/Serokonversionsraten* einen Monat nach einer Auffrischung mit Hexyon

Grenzwerte der Antikörpertiter	Auffrischung im Alter von 11 bis 12 Monaten nach Grundimmunisierung mit zwei Dosen	Auffrischung im zweiten Lebensjahr nach Grundimmunisierung mit drei Dosen			
		3–5 Monate	6-10-14 Wochen	2-3-4 Monate	2-4-6 Monate
		N = 249**	N = 204†	N = 178††	N = 177 bis 396‡
		%	%	%	%
Anti-Diphtherie ($\geq 0,1 \text{ I.E./ml}$)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-Tetanus ($\geq 0,1 \text{ I.E./ml}$)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonversion††) (Immunantwort§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Serokonversion††) (Immunantwort§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs ($\geq 10 \text{ mI.E./ml}$)	mit Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	/	100,0	/	99,7
	ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio Typ 1 ($\geq 8 [1/\text{Verdünnung}]$)		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-Polio Typ 2 ($\geq 8 [1/\text{Verdünnung}]$)		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio Typ 3 ($\geq 8 [1/\text{Verdünnung}]$)		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$)		93,5	98,5	98,9	98,3

* allgemein anerkannt als Schutzsurrogat (PT, FHA) oder Schutzkorrelat (andere Komponenten)
N = Anzahl der untersuchten Kinder (Per-Protokoll-Gruppe)
** Impfschema: 3, 5 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Finnland, Schweden)
† Impfschema: 6, 10, 14 Wochen mit und ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Republik Südafrika)
†† Impfschema: 2, 3, 4 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Finnland)
‡ Impfschema: 2, 4, 6 Monate ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Mexiko) bzw. mit Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Costa Rica und Kolumbien)
‡‡ Serokonversion: mindestens 4-facher Anstieg gegenüber dem Wert vor der Impfung (vor der 1. Dosis)
§ Immunantwort: Falls die Antikörperkonzentration vor der Impfung (vor der 1. Dosis) bei $< 8 \text{ E.E./ml}$ lag, dann sollte die Antikörperkonzentration nach Auffrischung bei $\geq 8 \text{ E.E./ml}$ liegen. Ansonsten sollte die Antikörperkonzentration nach Auffrischung \geq der Antikörperkonzentration vor Immunisierung (vor der 1. Dosis) sein.

Wirksamkeit und Wirkungsgrad im Schutz gegen Pertussis

Die Wirksamkeit der in Hexyon enthaltenen azellulären Pertussis(aP)-Antigene gegen die schwerste nach WHO-Kriterien definierte typische Pertussis (≥ 21 Tage paroxysmaler Husten) wird in einer randomisierten, doppelblinden Studie in einem hoch endemischen Land (Senegal) mit Säuglingen, die zur Grundimmunisierung 3 Dosen eines DTaP-Impfstoffs erhielten, gezeigt. In dieser Studie konnte man die Notwendigkeit einer Auffrischung bei Kleinkindern erkennen.

Die Fähigkeit der in Hexyon enthaltenen azellulären Pertussis(aP)-Antigene, langfristig die Pertussis-Inzidenz zu reduzieren und die Pertussis-Erkrankungen im Kindesalter unter Kontrolle zu bekommen, wurde in Schweden unter Verwendung des Impfschemas 3, 5, 12 Monate in einer über 10 Jahre durchgeführten nationalen Beobachtungsstudie mit einem pentavalenten DTaP-IPV/Hib-Impfstoff gezeigt. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung zeigten unabhängig vom verwendeten Impfstoff eine

Tabelle 4: Seroprotektionsrate^a im Alter von 4,5 Jahren nach Impfung mit Hexyon

Grenzwert Antikörpertiter	Grundimmunisierung 6–10–14 Wochen und Auffrischimpfung im Alter von 15–18 Monaten		Grundimmunisierung 2–4-6 Monate und Auffrischimpfung im Alter von 12–24 Monaten
	Ohne Hepatitis-B- Impfung zur Geburt	Mit Hepatitis-B- Impfung zur Geburt	Mit Hepatitis-B- Impfung zur Geburt
	N = 173 ^b	N = 103 ^b	N = 220 ^c
	%	%	%
Anti-Diphtherie (≥ 0,01 I.E./ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 I.E./ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-Tetanus (≥ 0,01 I.E./ml)	100	100	100
(≥ 0,1 I.E./ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 E.E./ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 E.E./ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 ml.E./ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio-Typ 1 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio-Typ 2 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio-Typ 3 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Anzahl der untersuchten Individuen (Per-Protokoll-Gruppe)

^a Allgemein anerkannt als Surrogatparameter (PT, FHA) oder Schutzkorrelat (andere Komponenten)

^b 6, 10, 14 Wochen mit oder ohne Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Republik Südafrika)

^c 2, 4, 6 Monate mit Hepatitis-B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Kolumbien)

^d Auf Grund der OPV Nationalen Immunisationstage im Land wurden die Polio-Ergebnisse nicht analysiert

^e 8 E.E./ml entsprechen 4 LLOQ (Lower Limit Of Quantification in enzyme-linked immunosorbent assay ELISA).

LLOQ-Wert für anti-PT und anti-FHA ist 2 E.E./ml

dramatische Abnahme der Inzidenz von Pertussis nach der zweiten Dosis.

Wirksamkeit zum Schutz vor invasiven Hib-Erkrankungen

Die Wirksamkeit von DTaP- und Hib-Kombinationsimpfstoffen (pentavalente und hexavalente Impfstoffe, einschließlich Impfstoffen, die das Hib-Antigen von Hexyon enthalten) gegen invasive Hib-Erkrankungen wurde in Deutschland über eine umfangreiche Post-Marketing-Beobachtungsstudie (Nachbeobachtungszeit über mehr als 5 Jahre) nachgewiesen. Die Wirksamkeit betrug 96,7 % nach vollständiger Grundimmunisierung und 98,5 % nach Auffrischimpfung, unabhängig von den zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse nicht klinischer Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur lokalen Verträglichkeit zeigen keine speziellen Gefahren für den Menschen.

An den Injektionsstellen wurden chronisch-entzündliche histologische Veränderungen beobachtet, die sich erwartungsgemäß nur langsam zurückbildeten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Trometamol
Saccharose
Essenzielle Aminosäuren einschließlich L-Phenylalanin
Wasser für Injektionszwecke
Adsorbens: siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Impfstoff 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 Hexyon entweder verwendet oder verworfen werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hexyon in Fertigspritzen

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl) und Verschlusskappe (Halobutyl), ohne Kanüle
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl) und Verschlusskappe (Halobutyl), mit 1 beigepackten Kanüle
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl) und Verschlusskappe (Halobutyl), mit 2 beigepackten Kanülen
Packungsgrößen mit 1 oder 10 Fertigspritzen mit oder ohne Kanüle
Packungsgrößen mit 50 Fertigspritzen ohne Kanüle
Bündelpackungen mit 50 (5 Packungen mit je 10) Fertigspritzen ohne Kanüle

Hexyon in Durchstechflaschen

0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit Stopfen (Halobutyl)
Packungsgröße: 10 x 1 Dosis

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hexyon in Fertigspritzen

Die Fertigspritze vor Anwendung schütteln, um eine homogene weißlich-trübe Suspension zu erhalten.

Vor der Verabreichung sollte die Suspension visuell geprüft werden. Bei Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertem Aussehen ist die Fertigspritze zu verwerfen.

Bei Spritzen ohne feststehende Kanüle wird eine Kanüle mit einer Viertelumdrehung fest auf die Spritze aufgesetzt.

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

Hexyon in Durchstechflaschen

Die Durchstechflasche vor Anwendung schütteln, um eine homogene weißlich-trübe Suspension zu erhalten.

Vor der Verabreichung sollte die Suspension visuell geprüft werden. Bei Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertem Aussehen ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Die Impfdosis (0,5 ml) wird in eine Injektionsspritze aufgezogen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hexyon in Fertigspritzen
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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

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

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
Telefax: 0800 54 54 011

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt