

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hexyon® Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär, aus Komponenten)-Hepatitis B (rDNA)-Poliomyelitis (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 in einer Fertigspritze

Hexyon ist eine weißlich-trübe Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) wird zur Grundimmunisierung und Auffrischung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und durch *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) verursachte invasive Krankheiten bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von sechs Wochen bis 24 Monaten angewendet.

Der Impfstoff sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Impfdosen von je 0,5 ml, die im Abstand von mindestens 4 Wochen nach folgenden Impfschemata verabreicht werden sollten: 6, 10, 14 Wochen; 2, 3, 4 Monate; 3, 4, 5 Monate; 2, 4, 6 Monate.

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.

Der Impfstoff sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

Auffrischimpfung

Nach der Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen Hexyon sollte vorzugsweise während des zweiten Lebensjahres, frühestens 6 Monate nach der 3. Dosis, eine Auffrischimpfung verabreicht werden.

Die Auffrischimpfung sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen durchgeführt werden. Es muss zumindest eine Dosis Hib-Impfstoff verabreicht werden.

Nach der Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen Hexyon (z. B. nach den Impfschemata 2, 3, 4 Monate; 3, 4, 5 Monate; 2, 4, 6 Monate) ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt 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.

Kinder über 24 Monate und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hexyon bei über 24 Monate alten Kindern wurde nicht untersucht.

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, gegen 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 enthielt.

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-Antigenhaltigen Impfstoffs (Ganzkeim oder azellulär) auftrat.

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

Bei nicht eingestellten neurologischen Erkrankungen oder Epilepsien sollte ein Pertussis-Antigenhaltiger 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-hypo-responsive 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 bei der Grundimmunisierung keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene.

Daten über die zeitgleiche Verabreichung einer Auffrischimpfung von Hexyon mit Maseren-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.

Es liegen keine Daten zur zeitgleichen Verabreichung von Hexyon mit Meningokokken-Impfstoffen vor.

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.

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

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.

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,

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien

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

* siehe Abschnitt c

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 Immunsystems

- Anaphylaktische Reaktion

Erkrankungen des Nervensystems

- Krampfanfall mit oder ohne Fieber
- 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 Grund-

immunisierung 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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem 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 anzuzeigen.

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

Folgende Impfschemata wurden zur Grundimmunisierung verwendet: 6, 10, 14 Wochen mit und ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt; 2, 3, 4 Monate ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt; 2, 4, 6 Monate mit und ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Ergebnisse für jede der Antigen-Komponenten sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 4 zusammengefasst.

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

Tabelle 2: Prozentsatz Kinder mit Antikörpertitern \geq Seroprotektions-/Serokonversionsraten* einen Monat nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen Hexyon

Antikörpertiter \geq Seroprotektions-/Serokonversionsraten	6, 10, 14 Wochen [†]	2, 3, 4 Monate [†]	2, 4, 6 Monate [†]
	N ^{††} = 123 bis 220	N ^{††} = 145	N ^{††} = 934 bis 1270
	0/o	0/o	0/o
Anti-Diphtherie ($\geq 0,01$ I.E./ml)	97,6	99,3	97,1
Anti-Tetanus ($\geq 0,01$ I.E./ml)	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (≥ 4 -facher Anstieg)	93,6	93,6	96,0
Anti-FHA (≥ 4 -facher Anstieg)	93,1	81,9	97,0
Anti-HBs (≥ 10 mI.E./ml)	mit Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	/	99,7
	ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	95,7	94,0
Anti-Polio Typ 1 (≥ 8 [1/Verdünnung])	100,0	97,7	99,9
Anti-Polio Typ 2 (≥ 8 [1/Verdünnung])	98,5	94,7	100,0

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 2

Antikörpertiter ≥ Seroprotektions-/Serokonversionsraten	6, 10, 14 Wochen [†] N ^{††} = 123 bis 220	2, 3, 4 Monate [†] N ^{††} = 145	2, 4, 6 Monate [†] N ^{††} = 934 bis 1270
	%	%	%
Anti-Polio Typ 3 (≥8 [1/Verdünnung])	100,0	97,4	99,9
Anti-PRP (≥0,15 µg/ml)	95,4	90,7	98,0

* allgemein anerkannt als Schutzkorrelat oder -surrogat
[†] Impfschema: 6, 10, 14 Wochen mit und ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Republik Südafrika); 2, 3, 4 Monate ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Türkei); 2, 4, 6 Monate ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Argentinien, Mexiko, Peru); 2, 4, 6 Monate mit Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Costa Rica und Kolumbien)
^{††} Anzahl der untersuchten Kinder (Per-Protocol-Set)

Tabelle 3: Prozentsatz Kinder mit Antikörpertiter ≥ Seroprotektions-/Serokonversionsraten* einen Monat nach einer Auffrischimpfung mit Hexyon

Antikörpertiter ≥ Seroprotektions-/Serokonversionsraten	Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr nach Grundimmunisierung mit drei Dosen		
	6, 10, 14 Wochen [†] N ^{††} = 204	2, 3, 4 Monate [†] N ^{††} = 114	2, 4, 6 Monate [†] N ^{††} = 177
	%	%	%
Anti-Diphtherie (≥0,1 I.E./ml)	100,0	99,1	97,2
Anti-Tetanus (≥0,1 I.E./ml)	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (≥4-facher Anstieg)	94,8	96,5	91,8
Anti-FHA (≥4-facher Anstieg)	91,2	91,8	86,7
Anti-HBs (≥10 ml.E./ml)	mit Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	/	/
	ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt	98,5	97,3
Anti-Polio Typ 1 (≥8 [1/Verdünnung])	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio Typ 2 (≥8 [1/Verdünnung])	100,0	100,0	100,0
Anti-Polio Typ 3 (≥8 [1/Verdünnung])	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥1,0 µg/ml)	98,5	98,2	98,3

* allgemein anerkannt als Schutzkorrelat oder -surrogat
[†] Impfschema: 6, 10, 14 Wochen mit und ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Republik Südafrika); 2, 3, 4 Monate ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Türkei); 2, 4, 6 Monate ohne Hepatitis B-Impfung zum Zeitpunkt der Geburt (Mexiko)
^{††} Anzahl der untersuchten Kinder (Per-Protocol-Set)

DTaP-Impfstoffs erhalten, gezeigt. In dieser Studie konnte man die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung 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

dramatische Abnahme der Inzidenz von Pertussis nach der zweiten Dosis.

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 zurückbilden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Dinatriumphosphat
- 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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: 1 x 1 oder 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

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin