

Hexyon

MR EF

Sanofi AB

Injektionsvätska, suspension
(Tillhandahålls ej) (vitaktig, grumlig)

Vacciner mot bakteriella infektioner i kombination med vacciner mot virusinfektioner

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Bordetella pertussis, filamentöst hemagglutinin

Bordetella pertussistoxoid

Clostridium tetanitoxoid

Corynebacterium diphtheriae toxoid

Haemophilus influenzae typ B polysackarid

Hepatit B-virus, ytantigen (HBsAg)

Poliovirus typ 1, stam Mahoney, inaktiverat

Poliovirus typ 2, stam MEF-1, inaktiverat

Poliovirus typ 3, stam Saukett, inaktiverat

ATC-kod:

J07CA09

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Hexyon injektionsvätska, suspension ; injektionsvätska, suspension, förfylld spruta

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 07/2023.

Indikationer

Hexyon (DTaP-IPV-HB-Hib) är indicerat för primär- och boostervaccination av småbarn och spädbarn från sex veckors ålder mot difteri, tetanus, pertussis, hepatit B, polio och invasiva sjukdomar som orsakas av *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Detta vaccin ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Kontraindikationer

Anamnes av anafylaktisk reaktion efter administration av Hexyon.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll, mot spårmängder av (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B), mot något pertussisvaccin eller efter tidigare administrering av Hexyon eller ett vaccin med samma komponenter eller innehållsämnen.

Vaccination med Hexyon är kontraindicerad om personen har fått encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter en föregående vaccination med ett vaccin innehållande pertussis (helcellsvaccin eller acellulärt vaccin mot kikhosta).

I dessa fall ska vaccination mot pertussis fortsättningsvis inte ges och vaccinationsschemat ska fullföljas med vacciner mot difteri, tetanus, hepatit B, poliomyelit och Hib.

Vaccin mot pertussis ska inte administreras till personer med okontrollerad neurologisk sjukdom eller okontrollerad epilepsi förrän behandling har etablerats, tillståndet har stabiliserats och nyttan klart överväger risken med vaccination.

Dosering

Dosering

Primärvaccination:

Primärvaccinationen består av 2 doser (med ett intervall på minst 8 veckor) eller 3 doser (med ett intervall på minst 4 veckor) i enlighet med officiella rekommendationer.

Alla vaccinationsscheman inklusive WHO:s EPI (Expanded Program on Immunisation) vid 6, 10, 14 veckors ålder kan användas oavsett om en dos hepatit B-vaccin har givits vid födseln.

Då en dos hepatit B-vaccin har givits vid födseln kan Hexyon användas för:

- kompletterande doser av hepatit B-vaccin från sex veckors ålder. Om en andra dos hepatit B-vaccin krävs före denna ålder bör monovalent hepatit B-vaccin användas.
- för ett blandat vaccinationsschema med hexavalent/pentavalent/hexavalent kombinationsvaccin i enlighet med officiella rekommendationer.

Då ett spädbarn fått en dos hepatit B-vaccin vid födseln, kan primärvaccinationsschemat med efter varandra följande vaccinationer, användas genom att ge Hexyon och pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin i enlighet med officiella rekommendationer.

Boostervaccination:

Efter en 2-dosers primärvaccination med Hexyon ska en boosterdos ges.

Efter en 3-dosers primärvaccination med Hexyon ska en boosterdos ges.

Boosterdoserna ska ges minst 6 månader efter den sista primärdosen och i enlighet med officiella rekommendationer. Som minst måste en dos Hib-vaccin administreras.

Dessutom:

Då ingen hepatit B-vaccination gjorts vid födseln är det nödvändigt att ge en boosterdos av hepatit B-vaccin. Hexyon kan övervägas som booster.

När ett hepatit B-vaccin givits vid födseln, efter en 3-dosers primärvaccination, kan Hexyon eller ett pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin användas som booster.

Hexyon kan användas som booster till personer som tidigare har vaccinerats med ett annat hexavalent vaccin eller ett pentavalent DTaP-IPV/Hib-vaccin associerat med ett monovalent hepatit B-vaccin.

WHO:s EPI-schema (6, 10 och 14 veckor):

Efter WHO:s EPI-schema ska en boosterdos ges.

- Som minst ska en boosterdos av poliovaccin ges.
- Om inget hepatit B-vaccin givits vid födseln måste en boosterdos av hepatit B-vaccin ges.
- Hexyon kan övervägas som booster.

Övrig pediatrik population:

Säkerhet och effekt för Hexyon för spädbarn under sex veckors ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Inga data finns tillgängliga för äldre barn (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

Administreringssätt

Immunisering måste göras genom intramuskulär (i.m.) injektion. Rekommenderade injektionsställen är det anterolaterala området i övre lår (i första hand) eller i deltamuskeln hos äldre barn (möjligen från 15 månaders ålder).

Anvisningar om hantering av läkemedlet finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Hexyon förhindrar inte sjukdom som orsakas av andra patogener än *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatit B-virus, poliovirus eller *Haemophilus influenzae* typ b. Det kan emellertid förväntas att hepatit D kommer att förebyggas genom immunisering eftersom hepatit D (orsakad av deltavirus) inte inträffar i frånvaro av hepatit B-infektion.

Hexyon skyddar inte mot hepatitinfektion som orsakas av andra virus som hepatit A, hepatit C och hepatit E eller av andra leverpatogener.

Möjligheten finns att odetekterad hepatit B-infektion kan förekomma vid tiden för vaccination på grund av den långa inkubationsperioden för hepatit B. I sådana fall förhindrar kanske inte vaccinet att hepatit B-infektion inträffar.

Hexyon skyddar inte mot infektionssjukdomar som orsakas av andra typer av Haemophilus influenzae eller mot meningit av andra orsaker.

Före immunisering

Immunisering ska skjutas upp hos personer med måttlig till svår akut febersjukdom eller infektion. En mindre infektion och/eller låggradig feber är ingen anledning att skjuta upp vaccination.

Vaccination ska föregås av granskning av personens anamnes (särskilt gällande tidigare vaccinationer och eventuella biverkningar). Administrering av Hexyon måste övervägas noggrant hos personer som har en anamnes av allvarlig eller svår reaktion inom 48 timmar efter en tidigare injektion med ett vaccin med liknande komponenter.

Vid all injektion av biologiska läkemedel måste den som är ansvarig för administreringen vidta alla försiktighetsåtgärder som är kända för att förebygga allergiska reaktioner eller andra reaktioner. Som för alla vacciner som injiceras ska lämplig medicinsk behandling och övervakning finnas lättillgängligt i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Om något av följande har inträffat efter administrering av vaccin innehållande pertussis bör beslutet att ge flera doser av vaccin innehållande pertussis övervägas noggrant:

- feber på ≥ 40 °C inom 48 timmar efter vaccinationen utan annan identifierbar orsak
- kollaps eller chockliknande tillstånd (hypotonisk-hyporesponsiv episod) inom 48 timmar efter vaccination
- ihållande och otröstlig gråt som varar ≥ 3 timmar, inom 48 timmar efter vaccination
- kramper med eller utan feber, inom 3 dagar efter vaccination.

Det kan finnas omständigheter, som t.ex. hög incidens av pertussis, när den möjliga nyttan överväger den möjliga risken.

En anamnes av feberkramper, tidigare förekomst inom familjen av kramper eller fall av plötslig spädbarnsdöd (SIDS) utgör ingen kontraindikation för användning av Hexyon. Vaccinerade personer med en anamnes av feberkramper ska följas upp noggrant eftersom sådana biverkningar kan inträffa inom 2 till 3 dagar efter vaccination.

Om Guillain-Barrés syndrom eller brakial neurit har inträffat efter tidigare administrering av vaccin innehållande tetanustoxoid bör beslutet att administrera vaccin innehållande tetanustoxoid baseras på noggrant övervägande av möjlig nytta och risk, t.ex. om primärvaccination har genomförts. Vaccination är vanligtvis motiverad för personer med en ofullständig primärvaccination (dvs. färre än tre doser har administrerats).

Vaccinets immunogenicitet kan minska av immunsuppressiv behandling eller immunbrist. Det rekommenderas att skjuta upp vaccinationen till slutet av en sådan behandling eller sjukdom. Trots det rekommenderas vaccination av personer med kronisk immunbrist som HIV-infektion även om antikroppssvaret kan vara begränsat.

Särskilda populationer

Immunogenicitetsdata finns tillgängliga för 105 prematura spädbarn. Dessa data stöder användning av Hexyon hos prematura spädbarn. Som förväntat hos prematura spädbarn har lägre immunsvar observerats för vissa antigener, när de prematura barnen indirekt har jämförts med fullgångna spädbarn, även om

nivåer för seroprotektion har uppnåtts (se avsnitt Farmakodynamik). Inga säkerhetsdata har samlats in för prematura barn (födda vid graviditetsvecka ≤ 37) i kliniska prövningar.

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48 till 72 timmar ska beaktas när primärvaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda vid graviditetsvecka ≤ 28) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungutveckling. Eftersom nyttan med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp bör vaccinationen inte nekas eller skjutas upp.

Immunsvaret på vaccinet har inte studerats med avseende på genetisk polymorfism.

Ett försämrat hepatit B-svar kan observeras hos personer med kroniskt nedsatt njurfunktion och administrering av ytterligare doser hepatit B-vaccin ska övervägas i enlighet med antikropps-nivån mot hepatit B-ytantigen (anti-HBsAg).

Immunogenicitetsdata från HIV-exponerade spädbarn (infekterade och icke-infekterade) visade att Hexyon är immunogent hos HIV-exponerade spädbarn med eventuell immunbrist oberoende av deras HIV-status vid födseln (se avsnitt Farmakodynamik).

Inga specifika säkerhetsproblem observerades i denna population.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Administrera inte genom intravaskulär, intradermal eller subkutan injektion.

Precis som med alla vacciner som injiceras måste vaccinet administreras med försiktighet till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbnings eftersom blödning kan uppstå efter en intramuskulär administrering.

Synkope kan förekomma efter, eller till och med före, vaccinationen som en psykogen reaktion på nålsticket. Rutiner bör finnas på plats för att förebygga fall och skador och hantera synkope.

Påverkan på laborietestning

Eftersom Hib-kapselpolysackaridantigen utsöndras i urinen kan ett positivt urinprov erhållas inom 1 till 2 veckor efter vaccination. Andra tester ska användas för att bekräfta Hib-infektion under denna period.

Hexyon innehåller fenylalanin, kalium och natrium

Hexyon innehåller 85 mikrogram fenylalanin per 0,5 ml dos. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Hexyon innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium och mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt" och "natriumfritt".

Interaktioner

Hexyon kan administreras samtidigt med konjugatvaccin med pneumokockpolysackarider, vacciner mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR), varicellavacciner, rotavirusvacciner, konjugatvaccin mot grupp C-meningokocker eller konjugatvaccin mot grupp A-, C-, W-135- och Y-meningokocker, eftersom ingen kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret för varje enskild antigen har påvisats.

Om samtidig administrering med ett annat vaccin övervägs ska immunisering göras på separata injektionsställen.

Hexyon får inte blandas med några andra vacciner eller andra parenteralt administrerade läkemedel.

Ingen betydande klinisk interaktion med andra behandlingar eller biologiska produkter har rapporterats, förutom i fall av immunsuppressiv behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Påverkan på laboratorietestning: se avsnitt Varningar och försiktighet.

Graviditet

Ej relevant. Detta vaccin är inte avsett för administrering till kvinnor i fertil ålder.

Amning

Ej relevant. Detta vaccin är inte avsett för administrering till kvinnor i fertil ålder.

Fertilitet

Ej relevant. Detta vaccin är inte avsett för administrering till kvinnor i fertil ålder.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

I kliniska studier hos personer som mottog Hexyon var de vanligaste rapporterade reaktionerna bl.a. smärta vid injektionsstället, irritabilitet, gråt och erytem vid injektionsstället.

En något ökad reaktogenicitet observerades efter den första dosen jämfört med efterföljande doser.

Säkerheten för Hexyon för barn över 24 månader har inte studerats i kliniska prövningar.

Tabell över biverkningar

Följande konvention har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskad allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning

Organklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion
* Biverkningar från spontanrapportering. † Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar.		

	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi (minskad aptit)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Gråt, somnolens
	Vanliga	Onormal gråt, (ihållande gråt)
	Sällsynta	Kramper med eller utan feber*
	Mycket sällsynta	Hypotona reaktioner eller hypotoniska-hyporesponsiva episoder (HHE)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar
	Vanliga	Diarré
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrex (kroppstemperatur $\geq 38,0$ °C) Irritabilitet Smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället
	Vanliga	Induration vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Pyrex (kroppstemperatur $\geq 39,6$ °C) Knöl vid injektionsstället
	Sällsynta	Betydande svullnad i extremitet†
* Biverkningar från spontanrapportering.		
† Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar.		

Beskrivning av valda biverkningar

Utbredd svullnad i extremitet: stora reaktioner vid injektionsstället (>50 mm), inklusive utbredd svullnad i extremitet från injektionsstället som sträcker sig över en eller flera leder, har rapporterats hos barn. Dessa reaktioner påbörjas inom 24–72 timmar efter vaccination och kan vara förknippade med erytem, värmekänsla, ömhet eller smärta vid injektionsstället och går över spontant inom 3–5 dagar. Risken verkar bero på antalet tidigare doser av acellulärt vaccin innehållande pertussis med en större risk efter den fjärde dosen.

Möjliga biverkningar (det vill säga biverkningar som rapporterats med andra vaccin innehållande en eller flera av komponenterna eller innehållsämnen i Hexyon och inte direkt med Hexyon.)

Centrala och perifera nervsystemet

- brakial neurit och Guillain-Barrés syndrom har rapporterats efter administrering av ett vaccin innehållande tetanustoxoid
- perifer neuropati (polyradikuloneurit, ansiktsparalys), optisk neurit, demyelinisering av centrala nervsystemet (multipel skleros) har rapporterats efter administrering av ett vaccin innehållande hepatit B-antigen
- encefalopati/encefalit

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 graviditetsveckor) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ödematös reaktion som påverkar någon av eller båda nedre extremiteterna kan inträffa efter vaccination med vaccin innehållande *Haemophilus influenzae* typ b. Om en reaktion inträffar sker den vanligtvis efter primära injektioner och observeras inom de första timmarna efter vaccination. Förknippade symtom kan omfatta cyanos, rodnad, övergående purpura och svår gråt. Alla händelser går i allmänhet över spontant utan sequela inom 24 timmar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Farmakodynamik

Immunogeniciteten för Hexyon för barn över 24 månader har inte studerats i kliniska prövningar.

Resultat som erhöles för var och en av komponenterna sammanfattas i tabellerna nedan:

Tabell 1: Seroskyddsnivå-/Serokonverteringsfrekvenser* en månad efter en primärvaccination med 2 eller 3 doser Hexyon

Tröskelvärden för antikroppar	Två doser	Tre doser		
	3-5 Månader	6-10-14 Veckor	2-3-4 Månader	2-4-6 Månader
	N=249**	N=123 till 220†	N=322††	N=934 till 1270‡
	%	%	%	%
Anti-difteri (≥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

* Generellt accepterade surrogater (PF, FHA) eller korrelat för skydd (andra komponenter)

N = antal individer som har analyserats (per protokolluppsättning).

** 3, 5 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland, Sverige).

† 6, 10, 14 veckor med och utan hepatit B-vaccination vid födseln (Sydafrika).

†† 2, 3, 4 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland).

‡ 2, 4, 6 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Argentina, Mexiko, Peru) och med hepatit B-vaccination vid födseln (Costa Rica och Colombia).

‡‡ Serokonversion: minst 4-faldig ökning jämfört med nivån före vaccinering (före dos 1)

§ Vaccinsvar: om antikroppskoncentrationen före vaccination är <8 IE/ml, då bör antikroppskoncentrationen efter vaccination vara >8 IE/ml. För övrigt bör antikroppskoncentrationen efter vaccination vara högre än eller lika med nivån före immunisering.

Anti-PT (Serokonversion††) (Vaccinsvar§)		93,4 98,4	93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Serokonversion††) (Vaccinsvar§)		92,5 99,6	93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥10 mIE/ml)	Med hepatit B-vaccination vid födseln	/	99,0	/	99,7
	Utan hepatit B-vaccination vid födseln	97,2	95,7	96,8	98,8
Anti-polio typ 1 (≥8 (1/spädning))		90,8	100,0	99,4	99,9
Anti-polio typ 2 (≥8 (1/spädning))		95,0	98,5	100,0	100,0
Anti-polio typ 3 (≥8 (1/spädning))		96,7	100,0	99,7	99,9
Anti-PRP (≥0,15 µg/ml)		71,5	95,4	96,2	98,0
* Generellt accepterade surrogater (PF, FHA) eller korrelat för skydd (andra komponenter) N = antal individer som har analyserats (per protokolluppsättning). ** 3, 5 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland, Sverige). † 6, 10, 14 veckor med och utan hepatit B-vaccination vid födseln (Sydafrika). †† 2, 3, 4 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland). ‡ 2, 4, 6 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Argentina, Mexiko, Peru) och med hepatit B-vaccination vid födseln (Costa Rica och Colombia). ‡‡ Serokonversion: minst 4-faldig ökning jämfört med nivån före vaccinering (före dos 1) § Vaccinsvar: om antikroppskoncentrationen före vaccination är <8 IE/ml, då bör antikroppskoncentrationen efter vaccination vara >8 IE/ml. För övrigt bör antikroppskoncentrationen efter vaccination vara högre än eller lika med nivån före immunisering.					

Tabell 2: Seroskyddsnivå-/Serokonverteringsfrekvenser* en månad efter boostervaccination med Hexyon

Tröskelvärden för antikroppar		Boostervaccination vid 11-12 månaders ålder efter en primärvaccination med två doser	Boostervaccination under det andra levnadsåret efter en primärvaccination med tre doser		
		3-5 Månader	6, 10,14 Veckor	2, 3, 4 Månader	2, 4, 6 Månader
		N=249**	N=204†	N=178††	N=177 till 396‡
		%	%	%	%
Anti-difteri (≥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 (Serokonversion‡‡) (Vaccinsvar§)		94,3 98,0	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Serokonversion‡‡) (Vaccinsvar§)		97,6 100,0	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0
Anti-HBs (≥10 mIE/ml)	Med hepatit B-vaccination vid födseln	/	100,0	/	99,7
	Utan hepatit B-vaccination vid födseln	96,4	98,5	98,9	99,4
Anti-polio typ 1 (≥8 (1/spädning))		100,0	100,0	98,9	100,0
Anti-polio typ 2 (≥8 (1/spädning))		100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-polio typ 3 (≥8 (1/spädning))		99,6	100,0	100,0	100,0
Anti-PRP (≥1,0 µg/ml)		93,5	98,5	98,9	98,3
* Generellt accepterade surrogater (PF, FHA) eller korrelat för skydd (andra komponenter) N = antal individer som har analyserats (per protokolluppsättning). ** 3,5 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland, Sverige). † 6, 10, 14 veckor med och utan hepatit B-vaccination vid födseln (Sydafrika). †† 2, 3, 4 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Finland). ‡ 2, 4, 6 månader utan hepatit B-vaccination vid födseln (Mexiko) och med hepatit B-vaccination vid födseln (Costa Rica och Kolombia). ‡‡ Serokonversion: minst 4-faldig ökning jämfört med nivån före vaccinering (före dos 1) § Vaccinsvar: om antikroppskoncentrationen före vaccination (före dos 1) <8 IE/ml bör antikroppskoncentrationen efter boostervaccination vara ≥8 IE/ml. I annat fall ska antikroppskoncentrationen vara ≥ nivån före immunisering (före dos 1).					

Immunsvaret mot Hib och pertussisantigen efter 2 doser vid 2 och 4 månaders ålder

Immunsvaret mot Hib (PRP) och pertussisantigenerna (PT och FHA) utvärderades efter 2 doser i en subgrupp av forskningspersoner som fick Hexyon (n = 148) vid 2, 4 och 6 månaders ålder. Immunsvaret mot PRP-, PT- och FHA-antigenerna en månad efter 2 doser som gavs vid 2 och 4 månaders ålder liknade det immunsvaret som observerats en månad efter primärvaccination med 2 doser vid 3 och 5 månaders ålder:

- Anti-PRP titrar $\geq 0,15$ µg/ml observerades hos 73,0 % av individerna.
- Anti-PT-vaccinsvar observerades hos 97,9 % av individerna.
- Anti-FHA-vaccinsvar observerades hos 98,6 % av individerna.

Immunsvarets varaktighet

Studier om varaktigheten av vaccininducerade antikroppar på lång sikt efter olika primärvaccinationsserier för spädbarn/småbarn med eller utan hepatit B-vaccination vid födseln har visat att nivåerna låg över de identifierade skyddsnivåerna eller tröskelvärdena för antikroppar mot vaccinantigener (se tabell 3).

Tabell 3: Seroskyddsnivåer^a vid 4,5 års ålder efter vaccination med Hexyon

Tröskelvärden för antikroppar	Primärvaccination vid 6, 10 och 14 veckors ålder och boostervaccination vid 15-18 månaders ålder		Primärvaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder och boostervaccination vid 12-24 månaders ålder
	Utan hepatit B-vaccination vid födseln	Med hepatit B-vaccination vid födseln	Med hepatit B-vaccination vid födseln
	N = 173 ^b	N = 103 ^b	N = 220 ^c
	%	%	%
Anti-difteri ($\geq 0,01$ IE/ml) ($\geq 0,1$ IE/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tetanus ($\geq 0,01$ IE/ml) ($\geq 0,1$ IE/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 IE/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 IE/ml)	93,8	89,0	85,6

N = antal individer som har analyserats (per protokollsanalys).

a: Generellt accepterade surrogater (PF, FHA) eller korrelat för skydd (andra komponenter)

b: 6, 10, 14 veckor med och utan hepatit B-vaccination vid födseln (Sydafrika)

c: 2, 4, 6 månader med hepatit B-vaccination vid födseln (Colombia)

d: På grund av vaccinationer med oralt poliovaccin (OPV) enligt landets nationella vaccinationsprogram, har polioresultat inte analyserats

e: 8 EU/ml motsvarande 4 LLOQ (lägre kvantifieringsgräns i enzymkopplad immunadsorberande analys ELISA)

LLOQ-värde för anti-PT och anti-FHA är 2 IE/ml

Anti-HBs (≥ 10 mIE/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio typ 1 (≥ 8 (1/spädning))	Ej tillgängliga ^d	Ej tillgängliga ^d	99,5
Anti-polio typ 2 (≥ 8 (1/spädning))	Ej tillgängliga ^d	Ej tillgängliga ^d	100
Anti-polio typ 3 (≥ 8 (1/spädning))	Ej tillgängliga ^d	Ej tillgängliga ^d	100
Anti-PRP (≥ 0.15 µg/ml)	98,8	100	100

N = antal individer som har analyserats (per protokollsanalys).

a: Generellt accepterade surrogater (PF, FHA) eller korrelat för skydd (andra komponenter)

b: 6, 10, 14 veckor med och utan hepatit B-vaccination vid födseln (Sydafrika)

c: 2, 4, 6 månader med hepatit B-vaccination vid födseln (Colombia)

d: På grund av vaccinationer med oralt poliovaccin (OPV) enligt landets nationella vaccinationsprogram, har polioresultat inte analyserats

e: 8 EU/ml motsvarande 4 LLOQ (lägre kvantifieringsgräns i enzymkopplad immunadsorberande analys ELISA)

LLOQ-värde för anti-PT och anti-FHA är 2 IE/ml

Varaktigheten av immunsvaret på hepatit B-komponenten i Hexyon utvärderades hos spädbarn som fick primärvaccination enligt två olika scheman.

När spädbarn som inte hade fått hepatit B-vaccin vid födseln gavs en primärvaccinationsserie för spädbarn bestående av två doser vid 3 och 5 månaders ålder och därefter en boosterdos för småbarn vid 11–12 månaders ålder, hade 53,8 % av barnen uppnått seroprotektion (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/ml) vid 6 års ålder, och 96,7 % fick en anamnestic reaktion efter en exponeringsdos av enbart hepatit B-vaccin.

Efter en primärvaccinationsserie bestående av en dos av hepatit B-vaccin som gavs vid födseln och därefter en serie för spädbarn bestående av 3 doser som gavs vid 2, 4 och 6 månaders ålder utan boosterdos för småbarn, hade 49,3 % av barnen uppnått seroprotektion (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/ml) vid 9 års ålder och 92,8 % fick en anamnestic reaktion efter en exponeringsdos av enbart hepatit B-vaccin.

Dessa data stödjer att primärvaccination av spädbarn med Hexyon åstadkommer ett bestående immunologiskt minne.

Immunsvaret på Hexyon hos prematura spädbarn

Immunsvaret på Hexyon-antigenerna hos prematura (105) spädbarn (födda efter graviditetsvecka 28 till 36) utvärderades efter primärvaccination med 3 doser vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt en boosterdos vid 13 månaders ålder. Av dessa var 90 spädbarn födda av kvinnor som vaccinerats med Tdap-vaccin under graviditeten och 15 spädbarn födda av kvinnor som inte vaccinerats under graviditeten.

En månad efter primärvaccinationen hade samtliga forskningspersoner uppnått seroprotektion mot difteri ($\geq 0,01$ IE/ml), stelkramp ($\geq 0,01$ IE/ml) och poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 (1/utspädning)); 89,8 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot hepatit B (≥ 10 IE/ml) och 79,4 % hade uppnått seroprotektion mot invasiva infektioner med Hib ($\geq 0,15$ µg/ml).

En månad efter booster dos hade samtliga forskningspersoner uppnått seroprotektion mot difteri ($\geq 0,1$ IE/ml), stelkramp ($\geq 0,1$ IE/ml) och poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 (1/utspädning)); 94,6 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot hepatit B (≥ 10 IE/ml) och 90,6 % hade uppnått seroprotektion mot invasiva Hib-infektioner (≥ 1 µg/ml).

Avseende kikhosta utvecklade 98,7 % och 100 % av forskningspersonerna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot PT-respektive FHA-antigenerna en månad efter primärvaccination. En månad efter boosterdos utvecklade

98,8 % av forskningspersonerna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot både PT- och FHA-antigenerna. Koncentrationen av kikhosteantikroppar ökade 13-faldigt efter primärvaccinationen och 6- till 14-faldigt efter boosterdoserna.

Immunsvaret på Hexyon hos HIV-exponerade spädbarn

Immunsvaret på antigener i Hexyon hos 51 HIV-exponerade spädbarn (9 infekterade och 42 icke-infekterade) utvärderades efter en primärvaccinationsserie bestående av 3 doser vid 6, 10 och 14 veckors ålder och en boosterdos vid 15–18 månaders ålder.

En månad efter primärvaccinationen hade alla spädbarn uppnått seroprotektion mot difteri ($\geq 0,01$ IU/ml), stelkramp ($\geq 0,01$ IU/ml), poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 (1/spädning)), hepatit B (≥ 10 IU/ml) och mot över 97,6 % av invasiva sjukdomar orsakade av Hib ($\geq 0,15$ µg/ml).

En månad efter boosterdoserna var alla forskningspersoner seroskyddade mot difteri ($\geq 0,1$ IU/ml), stelkramp ($\geq 0,1$ IU/ml), poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 (1/spädning)), hepatit B (≥ 10 IU/ml) och mot över 96,6 % av invasiva sjukdomar orsakade av Hib (≥ 1 µg/ml).

Avseende kikhosta utvecklade 100 % av forskningspersonerna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot både PT- och FHA-antigenerna en månad efter primärvaccination. En månad efter boosterdoserna utvecklade 100 % av forskningspersonerna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot både PT- och FHA-antigenerna. Serokonversionen, som fastställdes som en fyrfaldig ökning jämfört med nivån före vaccination (före dos 1), var 100 % i gruppen för HIV-exponerade och -infekterade avseende PT- och FHA-antigenerna, och 96,6 % avseende PT-antigenerna och 89,7 % avseende FHA-antigenerna i gruppen för HIV-exponerade och icke-infekterade.

Immunsvaret på Hexyon hos spädbarn födda av kvinnor som vaccinerats med Tdap under graviditeten

Immunsvaret på Hexyon-antigenerna hos fullgångna (109) och prematura (90) spädbarn födda av kvinnor som vaccinerats med Tdap-vaccin under graviditeten (mellan graviditetsvecka 24 och 36) utvärderades efter primärvaccination med 3 doser vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt en boosterdos vid 13 månaders ålder (prematura spädbarn) eller 15 månaders ålder (fullgångna spädbarn).

En månad efter primärvaccinationen hade samtliga forskningspersoner uppnått seroprotektion mot difteri ($\geq 0,01$ IE/ml), stelkramp ($\geq 0,01$ IE/ml) och poliovirus typ 1 och 3 (≥ 8 (1/utspädning)); 97,3 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot poliovirus typ 2 (≥ 8 (1/utspädning)); 94,6 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot hepatit B (≥ 10 IE/ml) och 88,0 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot invasiva Hib-infektioner ($\geq 0,15$ µg/ml).

En månad efter booster doserna hade samtliga forskningspersoner uppnått seroprotektion mot difteri ($\geq 0,1$ IE/ml), stelkramp ($\geq 0,1$ IE/ml) och poliovirus typ 1, 2 och 3 (≥ 8 (1/utspädning)); 93,9 % av forskningspersonerna hade uppnått seroprotektion mot hepatit B (≥ 10 IE/ml) och 94,0 % hade uppnått seroprotektion mot invasiva Hib-infektioner (≥ 1 µg/ml).

Avseende kikhosta utvecklade 99,4 % och 100 % av forskningspersonerna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot PT- respektive FHA-antigenerna en månad efter primärvaccination. En månad efter boosterdoserna utvecklade 99,4 % av patienterna antikroppar ≥ 8 EU/ml mot både PT- och FHA-antigenerna. Koncentrationen av kikhosteantikroppar ökade 5- till 9-faldigt efter primärvaccinationen och 8- till 19-faldigt efter boosterdoserna.

Verkan och effekt mot kikhosta

Vaccineffekten av acellulära pertussis (aP)-antigener i Hexyon mot den allvarligaste WHO-definierade typiska kikhostan (≥ 21 dagar av paroxysmal hosta) är dokumenterad i en randomiserad och dubbelblind studie bland spädbarn med en primär serie med tre doser med användning av ett DTaP-vaccin i ett i hög grad endemiskt land (Senegal). Behovet av en boosterdos för spädbarn observerades i denna studie.

Den långvariga kapaciteten för acellulära pertussis (aP)-antigener i Hexyon att minska incidensen av kikhosta och kontrollera sjukdomen i barndomen har påvisats i ett nationellt övervakningsprogram under 10 år för kikhosta i Sverige med det pentavalenta DTaP-IPV/Hib-vaccinet använt med ett 3, 5, 12-månadersschema. Resultat från långtidsuppföljning visade en dramatisk reduktion i kikhosteincidens efter den andra dosen oberoende av vilket vaccin som användes.

Effekt mot invasiv Hib-sjukdom

Vaccineffekten mot invasiv Hib-sjukdom för kombinationsvacciner DTaP och Hib (pentavalent och hexavalent inklusive vacciner innehållande Hib-antigen från Hexyon) har påvisats i Tyskland via en utförlig (en uppföljningsperiod på över fem år) övervakningsstudie efter lansering. Vaccineffekten var 96,7 % för den fullständiga primära serien och 98,5 % för booster dosen (oavsett primärvaccinering).

Farmakokinetik

Inga farmakokinetiska studier har utförts.

Prekliniska uppgifter

Gängse icke kliniska studier avseende konventionell toxicitet efter upprepade dosering och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Vid injektionsställen observerades kroniska histologiska inflammatoriska förändringar som förväntas ha en långsam återhämtning.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En dos¹ (0,5 ml) innehåller:

Difteritoxoid	inte mindre än 20 IE ^{2,4} (30 Lf)
Tetanustoxoid	inte mindre än 40 IE ^{3,4} (10 Lf)
<i>Bordetella pertussis</i> -antigener	25 mikrogram
Pertussistoxoid	25 mikrogram
Filamentöst hemagglutinin	29 D antigenenheter ⁶
Poliovirus (inaktiverat) ⁴	7 D antigenenheter ⁶
Typ 1 (Mahoney)	26 D antigenenheter ⁶
Typ 2 (MEF-1)	10 mikrogram
Typ 3 (Saukett)	12 mikrogram
Hepatit B-ytantigen ⁷	22–36 mikrogram
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b-polysackarid (polyribosylribitolfosfat)	
konjugerad till tetanusprotein	

¹ Adsorberad på aluminiumhydroxid, hydratiserad (0,6 mg Al³⁺)

² Som lägre konfidensgräns (p = 0,95) och inte mindre än 30 IE som medelvärde

³ Som lägre konfidensgräns (p = 0,95)

⁴ Eller motsvarande aktivitet som bestämts med en immunogenicitetsutvärdering

⁵ Odlade i Vero-celler

⁶ Dessa antigenmängder är strikt desamma som de som tidigare uttryckts som 40-8-32 D-antigenenheter, för virus typ 1, 2 respektive 3, när de mäts med en annan med en lämplig immunkemisk metod

⁷ Odlad i jästceller *Hansenula polymorpha* med rekombinant DNA-teknik

Vaccinet kan innehålla spårmängder av glutaraldehyd, formaldehyd, neomycin, streptomycin och polymyxin B som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt Kontraindikationer).

Hjälpämne med känd effekt

Fenylalanin.....85 mikrogram

(Se avsnitt Varningar och försiktighet)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumvätefosfat

Kaliumdivätefosfat

Trometamol

Sackaros

Essentiella aminosyror inklusive L-fenylalanin

Natriumhydroxid, ättiksyra eller saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor.

Beträffande adjuvans: se avsnitt 2.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta vaccin inte blandas med andra vacciner eller läkemedel.

Miljöpåverkan

Bordetella pertussis, filamentöst hemagglutinin

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Bordetella pertussistoxoid

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Clostridium tetanitoxoid

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Corynebacterium diphtheriae toxoid

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Haemophilus influenzae typ b polysackarid

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hepatit B-virus, ytantigen (HBsAg)

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Poliovirus typ 1, stam Mahoney, inaktiverat

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Poliovirus typ 2, stam MEF-1, inaktiverat

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Poliovirus typ 3, stam Saukett, inaktiverat

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Stabilitetsdata visar att vaccinets komponenter är stabila, vid temperaturer upp till 25 °C, i 72 timmar. Vid slutet av denna tidsperiod ska Hexyon användas eller kasseras. Dessa data avser endast att vägleda hälso- och sjukvårdspersonal vid tillfälliga temperaturavvikelser.

Särskilda anvisningar för destruktion

Hexyon i förfylld spruta

Före administrering ska den förfyllda sprutan skakas om för att erhålla en homogen, vitaktig, grumlig suspension.

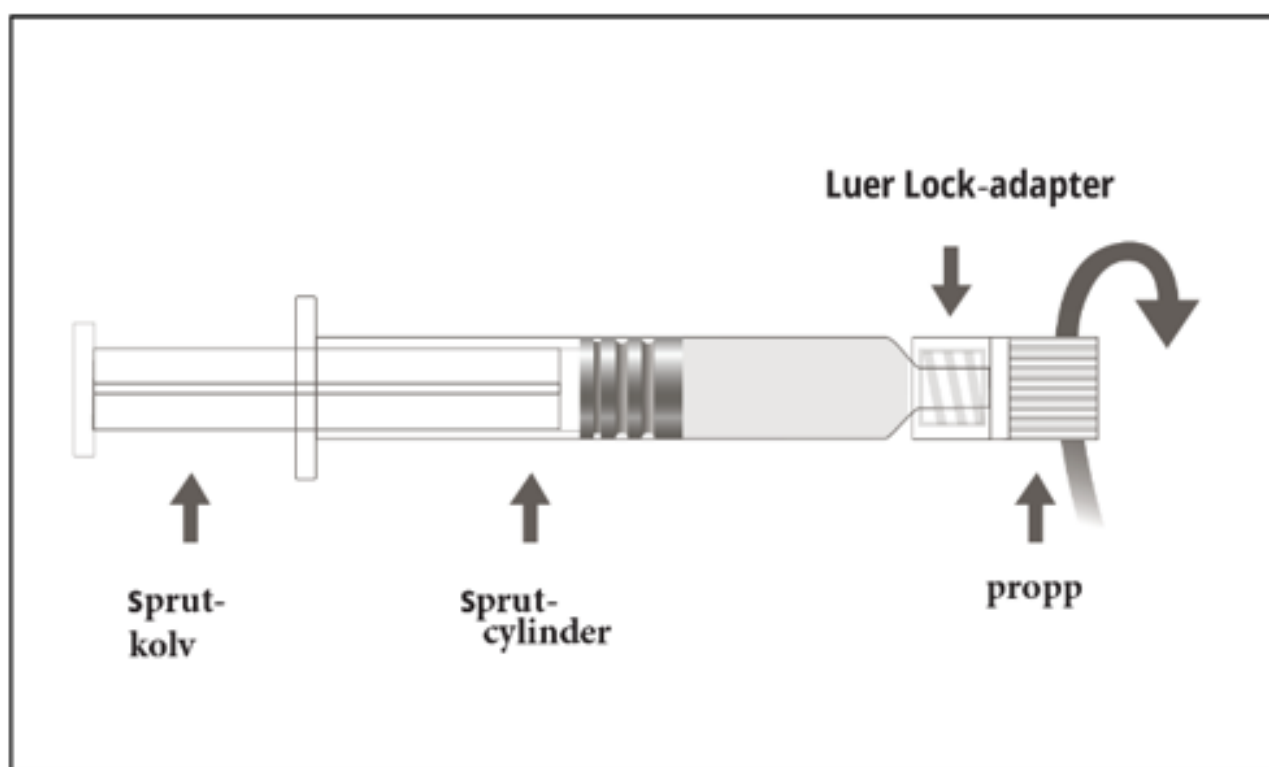
Förberedelse för administrering

Sprutan med injektionsvätska, suspension ska inspekteras visuellt före administrering. Om främmande partiklar, läckage, för tidig aktivering av kolven eller felaktig proppförsegling observeras ska den förfyllda sprutan kastas.

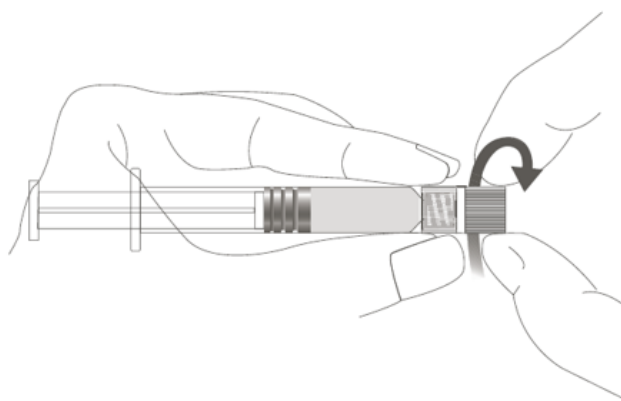
Sprutan är enbart avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas.

Anvisningar för användning av förfylld spruta med Luer Lock:

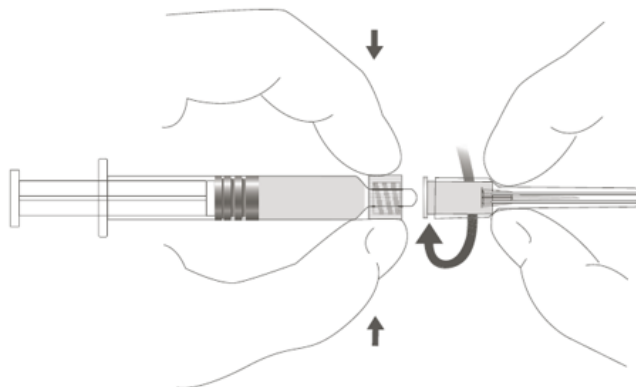
Bild A: Luer Lock-spruta med styv propp



Steg 1: Håll Luer Lock-adaptern i ena handen (undvik att hålla i sprutkolven eller -cylindern) och skruva av proppen genom att vrida den.



Steg 2: Fäst nålen på sprutan genom att försiktigt skruva fast nålen i Luer Lock-adaptern på sprutan tills du känner ett lätt motstånd.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Hexyon i injektionsflaska

Injektionsflaskan är enbart avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas.

Före administrering ska injektionsflaskan skakas om för att erhålla en homogen, vitaktig, grumlig suspension.

Suspensionen ska inspekteras visuellt före administrering. Om främmande partiklar och/eller fysikaliska förändringar observeras ska injektionsflaskan kastas.

En dos om 0,5 ml dras upp med en injektionsspruta.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, suspension (vitaktig, grumlig)

10 x 0,5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, suspension, förfylld spruta (vitaktig, grumlig)

10 x 0,5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), EF

10 x 0,5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), EF

0,5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*