

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Infanrix hexa, pulver och vätska till injektionsvätska.

Vaccin mot difteri (D), stelkramp (T), kikhosta (acellulärt, komponent) (Pa), hepatit B (rDNA) (HBV), polio (inaktiverat) (IPV) och *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) (konjugerat), adsorberat.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter rekonstituering innehåller 1 dos (0,5 ml):

Difteritoxoid ¹		inte mindre än 30 internationella enheter (IE)
Tetanustoxoid ¹		inte mindre än 40 internationella enheter (IE)
<i>Bordetella pertussis</i> -antigen		
	Pertussistoxoid (PT) ¹	25 mikrogram
	Filamentöst haemagglutinin (FHA) ¹	25 mikrogram
	Pertaktin (PRN) ¹	8 mikrogram

Hepatit B-ytantigen (HBs) ^{2,3}	10 mikrogram
Poliovirus (inaktiverade) (IPV)	
typ 1 (Mahoney-stam) ⁴	40 D-antigenenheter
typ 2 (MEF-1-stam) ⁴	8 D-antigenenheter
typ 3 (Saukett-stam) ⁴	32 D-antigenenheter
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b-polysackarid (polyribosylribitolfosfat) (PRP) ³	10 mikrogram
konjugerad till tetanustoxoid som bärarprotein	cirka 25 mikrogram

¹ adsorberad till hydratiserad aluminiumhydroxid (Al(OH)₃) 0,5 milligram Al³⁺

² producerad i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae*) med rekombinant DNA-teknik

³ adsorberad till aluminiumfosfat (AlPO₄) 0,32 milligram Al³⁺

⁴ odlad i VERO-celler

Vaccinet kan innehålla spår av formaldehyd, neomycin och polymyxin som används under tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska.

Difteri, tetanus, acellulärt pertussis, hepatit B, inaktiverat poliomyelit (DTPa-HBV-IPV)-komponenten är en grumlig vit suspension.

Den frystorkade *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)-komponenten är ett vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Infanrix hexa är avsett för primär- och boostervaccinering av spädbarn och småbarn mot difteri, stelkramp (tetanus), kikhosta (pertussis), hepatit B, polio (poliomyelit) och sjukdom orsakad av *Haemophilus influenzae* typ b.

Användningen av Infanrix hexa bör ske i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Primärvaccinationsschemat består av två eller tre doser (à 0,5 ml) vilka ska ges i enlighet med officiella rekommendationer (se tabellen nedan och avsnitt 5.1 för scheman som utvärderats i kliniska studier).

Boosterdosor bör ges i enlighet med officiella rekommendationer, men som ett minimum, måste en dos av Hib-konjugerat vaccin ges. Infanrix hexa kan övervägas som booster om antigensammansättningen är i enlighet med officiella rekommendationer.

Primärvaccination	Boostervaccination	Generellt övervägande
Fullgångna spädbarn		

3-dos	En bosterdos måste ges	<ul style="list-style-type: none"> • Det ska vara ett intervall på minst en månad mellan primärdoserna • Bosterdosen ska ges minst 6 månader efter den sista primärdosen och helst före 18 månaders ålder
2-dos	En boosterdos måste ges	<ul style="list-style-type: none"> • Det ska vara ett intervall på minst 2 månader mellan primärdoserna • Boosterdosen ska ges minst 6 månader efter den sista primärdosen och helst mellan 11 och 13 månaders ålder.
Prematura barn födda efter en gestationsperiod på minst 24 veckor		
3-dos	En boosterdos måste ges	

		<ul style="list-style-type: none"> ● Det ska vara ett intervall på minst 1 månad mellan primärdoserna. ● Boosterdosen ska ges minst 6 månader efter den sista primärdosen och helst före 18 månaders ålder.
--	--	---

EPI-schemat (Expanded Program on Immunisation; vid 6, 10, 14 veckors ålder) bör endast användas om en dos hepatit B-vaccin har givits vid födseln.

När en dos hepatit B-vaccin ges vid födseln kan Infanrix hexa användas som ersättning för ytterligare doser av hepatit B-vaccin från sex veckors ålder. Om en andra dos hepatit B behövs före denna ålder, ska monovalent hepatit B-vaccin användas.

Nationellt fastställda immunoproylaktiska åtgärder mot hepatit B ska följas.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Infanrix hexa för barn över 36 månaders ålder har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Infanrix hexa är avsett för djup intramuskulär injektion, efterföljande injektioner ges företrädesvis på olika injektionsställen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot formaldehyd, neomycin och polymyxin.

Överkänslighet efter tidigare administrering av vacciner mot difteri, stelkramp, kikhosta, hepatit B, polio eller Hib.

Infanrix hexa är kontraindicerat hos spädbarn och småbarn som fått encefalopati av okänd etiologi inom 7 dagar efter en tidigare vaccination med vaccin innehållande pertussis. Under sådana omständigheter ska vaccin mot kikhosta fortsättningsvis inte ges, men vaccinationsschemat fullföljas med vacciner mot difteri, stelkramp, hepatit B, polio och Hib.

Som med andra vacciner ska administrering av Infanrix hexa senareläggas vid akut infektionssjukdom med feber. Lindrig infektion utgör dock ingen kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Vaccination ska föregås av anamnes (särskilt vad gäller tidigare vaccination och eventuella oönskade reaktioner) och en klinisk undersökning.

Som för andra vacciner är det inte säkert att alla som vaccineras erhåller ett skyddande immunsvär (se avsnitt 5.1).

Infanrix hexa skyddar inte mot sjukdomar orsakade av andra patogener än *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatit B virus, poliovirus eller *Haemophilus influenzae* typ b. Det kan dock förväntas att hepatit D kommer att förebyggas genom immuniseringen, då hepatit D (orsakad av deltavirus) inte uppträder i frånvaro av hepatit B infektion.

Om något av följande har inträffat i anslutning till vaccination med vaccin innehållande pertussis bör beslutet att ge fler doser av pertussisvaccin övervägas noggrant:

- Feber $\geq 40,0$ °C inom 48 timmar efter vaccination, utan annan identifierbar orsak;
- Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypotonisk-hyporesponsiv episod) inom 48 timmar efter vaccination;
- Ihållande, 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, såsom hög incidens av kikhosta, då de potentiella fördelarna överväger eventuella risker.

Som för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Som för alla vaccinationer ska risk och nytta av immunisering med Infanrix hexa eller uppskjutande av denna vaccination noggrant

övervägas hos spädbarn eller barn som har en nydebuterande eller progressiv allvarlig neurologisk störning.

Infanrix hexa bör administreras med försiktighet till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbnig eftersom blödning kan uppstå efter en intramuskulär administrering till dessa personer.

Ge inte vaccinet intravaskulärt eller intradermalt.

Anamnes på feberkramper, tidigare förekomst av kramper inom familjen eller fall av plötslig spädbarnsdöd (SIDS) inom familjen utgör ingen kontraindikation för användning av Infanrix hexa. Vaccinerade med anamnes på feberkramper ska följas upp noggrant, eftersom sådana oönskade händelser kan uppträda inom 2 till 3 dagar efter vaccinationen.

Läkaren ska vara medveten om att förekomsten av feberreaktioner är högre när Infanrix hexa samadministreras med ett konjugerat pneumokockvaccin (PCV7, PCV10, PCV13) eller med ett mässling-påssjuka-röda hund-varicella (MMRV)-vaccin, jämfört med det som följer efter administrering av enbart Infanrix hexa. Dessa reaktioner var till största delen lindriga (≤ 39 °C) och kortvariga (se avsnitt 4.5 och 4.8).

En ökad rapporteringsfrekvens av krampanfall (med och utan feber) och hypoton hyporesponsiv episod (HHE) har observerats vid samtidig administrering av Infanrix hexa och Prevenar 13 (se avsnitt 4.8).

Profylaktisk administration av antipyretika före eller omedelbart efter administration av vaccin kan minska förekomsten och

intensiteten av feberreaktioner efter vaccination. Kliniska data som framkommit med paracetamol och ibuprofen tyder på att användning av paracetamol profylaktiskt kan reducera frekvensen av feber, medan profylaktisk användning av ibuprofen visade en begränsad effekt på reducering av frekvensen av feber. Profylaktisk användning av febernedsättande läkemedel rekommenderas till barn med krampsjukdom eller som tidigare haft feberkramper.

Antipyretisk behandling bör initieras i enlighet med lokala behandlingsrekommendationer.

Särskilda populationer

Hiv-infektion anses inte vara en kontraindikation. Förväntat immunologiskt svar kan dock utebli efter vaccination av patienter med nedsatt immunförsvar.

Kliniska data visar att Infanrix hexa kan ges till prematura spädbarn, dock har, som förväntat i denna population, ett lägre immunsvaret för vissa antigen (se avsnitt 4.8 och avsnitt 5.1).

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48–72 timmar ska beaktas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda \leq 28 graviditetsveckor) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungutveckling. Eftersom nyttan med vaccination är hög för dessa spädbarn ska vaccinationen inte utebli eller skjutas upp.

Påverkan på laborietester

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Infanrix hexa kan ges samtidigt med konjugerat pneumokockvaccin (PCV7, PCV10 och PCV13), konjugerat meningokock serogrupp C-vaccin (CRM₁₉₇ och TT konjugat) meningokockserogrupp A, C, W-135 och Y-konjugerat vaccin (TT konjugat), meningokock serogrupp B vaccin (MenB), orala rotavirusvaccin och mässling-påssjuka-röda hund-varicella (MMRV)-vaccin.

Data har inte visat någon kliniskt relevant påverkan på antikroppssvaret för varje individuellt antigen även om ofullständigt antikroppssvar mot poliovirus typ 2 vid samadministrering med Synflorix sågs (seroskydd från 78 % till 100 %) och immunsvarsförekomst mot PRP (Hib)-antigen av Infanrix hexa efter 2 doser givna vid 2 och 4 månaders ålder var högre vid samadministrering med konjugerat tetanustoxid pneumokock- eller meningokockvaccin (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av dessa observationer är fortfarande okänd.

Vid samadministrering av Infanrix hexa med MenB och konjugerade pneumokockvaccin observerades inkonsekventa resultat i kliniska studier avseende svar mot inaktiverat poliovirus typ 2, konjugerat pneumokockserotyp 6B antigen och för pertussis pertaktin-antigen, men dessa data tyder inte på en klinisk signifikant påverkan.

Data från kliniska studier visar att graden av feberreaktioner är högre när Infanrix hexa har administrerats samtidigt med konjugerat pneumokockvaccin jämfört med den grad av feberreaktioner som påvisas efter administrering av enbart Infanrix hexa.

Data från en klinisk studie visar att graden av feberreaktioner är högre när Infanrix hexa har administrerats samtidigt med MMRV-vaccin jämfört med den grad av feberreaktioner som påvisats efter administrering av enbart Infanrix hexa. Samma resultat har även påvisats vid enbart administrering av MMRV vaccinet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Immunförsvaret påverkades inte.

På grund av ökad risk för feber, smärta vid injektionsstället, aptitlöshet och irritabilitet när Infanrix hexa samadministrerats med MenB-vaccin och 7-valent konjugerat pneumokockvaccin kan separata vaccinationer övervägas när så är möjligt.

Som med andra vacciner kan ett adekvat immunsvaret utebli hos patienter som får immunosuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Infanrix hexa är inte avsett för vuxna. Tillräckliga humandata för användning under graviditet eller amning samt reproduktionsstudier på djur saknas därför.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Liksom redan observerats för DTPa och DTPa-innehållande kombinationer har en ökning i lokal reaktogenicitet och feber rapporterats efter boostervaccination med Infanrix hexa jämfört med primärvaccination.

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna per dos definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	($\geq 1/10$)
Vanliga:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga:	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Sällsynta:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Mycket sällsynta:	($< 1/10\ 000$)

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier (data från mer än 16 000 patienter) och vid uppföljning efter lansering.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Lymfadenopati ² , trombocytopeni ²
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner ² , anafylaktoida

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		reaktioner (inkluderande urtikaria) ² Allergiska reaktioner (inkluderande klåda) ²
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Aptitlöshet
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Ihållande gråt, irritabilitet, rastlöshet
	Vanliga	Oro
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Somnolens
	Sällsynta	Kollaps eller chockliknande tillstånd (hypotonisk-hyporesponsiv episod) ²
	Mycket sällsynta	Kramper (med eller utan feber)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Hosta
	Sällsynta	Apné ² (se avsnitt 4.4 för apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28:e graviditetsveckan))
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Hudutslag, angioödem ²
	Mycket sällsynta	Dermatit

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber ≥ 38 °C, lokal svullnad vid injektionsstället (≤ 50 mm), trötthet, smärta, rodnad
	Vanliga	Feber $>39,5$ °C, reaktioner vid injektionsstället, inklusive induration, lokal svullnad vid injektionsstället (> 50 mm) ¹
	Mindre vanliga	Diffus svullnad av den injicerade kroppsdel, ibland omfattande närliggande led ¹
	Sällsynta	Svullnad av hela den injicerade kroppsdel ^{1, 2} , omfattande svullnadsreaktioner ² , knöl vid injektionsstället ² , vesiklar vid injektionsstället ²

¹Barn som fått acellulärt kikhostevaccin som primärimmunisering är mer benägna att utveckla svullnadsreaktioner efter

boosteradministrering än barn som fått helcellsvaccin som primärimmunisering. Reaktionen försvinner igenomsnitt inom 4 dagar.

²Biverkningar från spontant inkomna rapporter.

- Erfarenhet vid samtidig administrering av annat läkemedel:

Analys av rapporterade biverkningar efter godkännandet tyder på en eventuell ökad risk för krampanfall (med eller utan feber) samt HHE vid jämförelse mellan grupperna som rapporterats få Infanrix hexa tillsammans med Prevenar 13 och de som rapporterats enbart få Infanrix hexa.

I kliniska studier där några av de vaccinerade fått Infanrix hexa samtidigt som Prevenar (PCV7) som booster (4:e) dos av båda vaccinerna har feber $\geq 38,0$ °C rapporterats hos 43,4 % av de spädbarn som fått Prevenar och Infanrix hexa samtidigt i jämförelse med 30,5 % av de spädbarn som enbart fått det hexavalenta vaccinet. Feber $\geq 39,5$ °C observerades hos 2,6 % av de spädbarn som fått båda vaccinerna, och hos 1,5 % av de spädbarn som enbart fått Infanrix hexa (se avsnitt 4.4 och 4.5). Förekomst och svårighetsgrad av feber till följd av samtidig administrering av båda vaccinerna var lägre efter den primära vaccinationsserien än vad som observerades efter booster dosen.

Data från kliniska studier visar liknande incidens av feber när Infanrix hexa ges samtidigt med andra konjugerade pneumokocksackaridvacciner.

I en klinisk studie i vilken några av de vaccinerade fick en booster dos av Infanrix hexa samtidigt med mässling-påssjuka-röda

hund-varicella (MMRV)-vaccin, rapporterades feber $\geq 38,0$ °C hos 76,6 % av barnen som fick MMRV-vaccin och Infanrix hexa samtidigt, jämfört med 48 % av barnen som fick enbart Infanrix hexa och 74,7 % av barnen som fick enbart MMRV-vaccin. Feber högre än 39,5 °C rapporterades hos 18 % av barnen som fått Infanrix hexa samtidigt med MMRV-vaccin, jämfört med 3,3 % av barnen som fick enbart Infanrix hexa och 19,3 % av barnen som fick enbart MMRV (se avsnitt 4.4 och 4.5).

- Säkerhet hos prematura spädbarn:

Infanrix hexa har administrerats till mer än 1000 prematura spädbarn (födda efter en gestationsperiod på 24 till 36 veckor) i primärvaccinationsstudier och till mer än 200 prematura spädbarn som en boosterdos under deras andra levnadsår. I jämförande kliniska studier, har liknande förekomst av symtom setts hos prematura och fullburna spädbarn (se avsnitt 4.4 för information om apné).

- Erfarenhet med vaccin mot hepatit B:

I extremt sällsynta fall har allergiska reaktioner som påminner om serumsjuka, paralytisk, neuropati, neurit, hypotoni, vaskulit, lichen planus, erythema multiforme, artrit, muskelsvaghet, Guillain-Barrés syndrom, encefalopati, encefalit och meningit rapporterats. Det kausala sambandet har inte fastställts.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot bakteriella infektioner i kombination med vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07CA09

Immunogenicitet

Immunogeniciteten för Infanrix hexa har utvärderats i kliniska studier från 6 veckors ålder. Vaccinet utvärderades i 2-dos och 3-dos primärscheman, inklusive schemat för utökat program för immunisering, och som en boosterdos. Resultaten av dessa kliniska studier summeras i tabellerna nedan.

Efter ett 3-dos primärvaccinationsschema hade minst 95,7 % av spädbarnen utvecklat seroprotektivt eller seropositiv antikropps nivå mot varje vaccinantigen. Efter boostervaccinering (efter dos 4) hade minst 98,4 % av barnen utvecklat seroprotektiv eller seropositiv antikropps nivå mot varje vaccinantigen.

Andel i procent av individer med antikroppstitrar som visar på seroprotektion/seropositivitet en månad efter 3-dos primär- och boostervaccination med Infanrix hexa.

Antikropp (gränsvärde)	Efter dos 3				Efter dos 4 (Boostervaccination under andra levnadsåret efter ett 3-dos primärschema)
	2-3-4 månader N = 196(2 studier)	2-4-6 månader N= 1693(6 studier)	3-4-5 månader N= 1055(6 studier)	6-10-14 veckor N= 265(1 studie)	N=2009 (12 studier)
	%	%	%	%	%
Anti-difteri (0,1 IU/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tetan us (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 EL. U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA					

(5 EL. U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL. U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 MIU/ML) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Anti-polio typ 1 (1/8 spädning) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-polio typ 2 (1/8 spädning) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-polio typ 3 (1/8 spädning) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0,15 µG/ML) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = antal individer

* i en subgrupp av spädbarn som inte fick hepatit B-vaccin vid födseln hade 77,7 % av individerna anti-HBs-titer ≥ 10 mIU/ml

** Efter booster hade 98,4 % av individerna anti-PRP-koncentration ≥ 1 µg/ml som tyder på ett långvarigt skydd

† gränsvärde accepterat som indikator för skydd

Efter ett 2-dos primärvaccinationsschema hade minst 83,4 % av spädbarnen utvecklat seroprotektion eller seropositiva antikropps nivåer mot varje vaccinantigen. Efter en komplett vaccination i enlighet med 2-dos primärvaccination och boosterschema med Infanrix hexa hade minst 97,9 % av individerna utvecklat seroprotektion eller seropositiv antikropps nivå mot varje vaccinantigen.

Enligt olika studier kommer immunsvaret mot PRP-antigenet i Infanrix hexa efter 2 doser givna vid 2 och 4 månaders ålder variera om samadministrering med ett konjugerat tetanustoxoid-vaccin. Infanrix hexa kommer ge ett anti-PRP-immunsvar (gränsvärde $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) hos minst 84 % av spädbarnen. Detta ökar till 88 % i fall med samtidig användning av pneumokockvaccin som innehåller tetanustoxoid som bärare och till 98 % när Infanrix samadministreras med ett TT-konjugerat meningokockvaccin (se avsnitt 4.5).

Andel i procent av individer med antikroppstitrar som tyder på seroprotektion/seropositivitet en månad efter 2-dos primär- och boostervaccination med Infanrix hexa.

Antikroppar (gränsvärde)	Efter dos 2		Efter dos 3	
	2-4-12 månaders ålder N=223 (1studie)	3-5-11 månaders ålder N=530 (4 studier)	2-4-12 månaders ålder N=196 (1 studie)	3-5-11måna ders ålder N =532 (3 studier)
	%	%	%	%
Anti-difteri (0.1 IU/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Anti-tetanus	100	100,0	100,0	100,0

(0.1 IU/ml) †				
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99,5	99,5	100,0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99,7	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Anti-Polio typ 1 (1/8 spädning) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Anti-Polio typ 2 (1/8 spädning) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Anti-Polio typ 3 (1/8 spädning) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N = antal individer

† gränsvärde accepterat som indikator för skydd

* Efter booster hade 94,4 % av individerna i 2-4-12-månadersschemat och 97,0 % av individerna i 3-5-11-månadersschemat hade anti-PRP-koncentration ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ som tyder på långtidsskydd.

Serologiskt korrelerat till skydd har fastställts för difteri, tetanus, polio, hepatit B och Hib. För pertussis finns det inget serologiskt korrelerat till skydd. Men eftersom immunsvaret mot pertussisantigener efter administrering med Infanrix hexa är jämförbart med det efter Infanrix (DTPa) förväntas den skyddande effekten av de två vaccinerna vara ekvivalent.

Skyddseffekt mot pertussis

Det kliniska skyddet av pertussiskomponenten i Infanrix (DTPa) mot WHO-definierad typisk kikhosta (≥ 21 dagar med paroxysmal hosta) påvisades efter 3-dos primärimmunisering i studierna listade i nedan tabell:

Studie	Land	Schema	Vaccinets skyddseffekt	Överväganden
Hushålls-kontaktstudie (prospektiv blind)	Tyskland	3, 4, 5 månader	88,7 %	Baserat på data insamlade från sekundära kontakter i hushåll där det fanns ett

Studie	Land	Schema	Vaccinets skyddseffekt	Överväganden
				indexfall med typisk kikhosta
Effektstudie (NIH sponsrad)	Italien	2, 4, 6 månader	84 %	I en uppföljning av samma kohort bekräftades effekten upp till 60 månader efter fullföljande primärvaccination utan administrering av boosterdos mot kikhosta.

Immunförsvarets varaktighet

Varaktigheten av immunsvaret på en 3-dos primärschema (vid 2-3-4, 3-4-5, eller 2-4-6-månaders ålder) och booster (under andra levnadsåret) med Infanrix hexa utvärderades hos barn 4-8 år gamla. Skyddande immunitet mot de tre poliovirustyperna och PRP sågs hos minst 91,0 % av barnen och mot difteri och tetanus hos

minst 64,7 % av barnen. Minst 25,4 % (anti-PT), 97,5 % (anti-FHA) och 87,0 % (anti-PRN) av barnen var seropositiva mot pertussiskomponenterna.

Andel i procent av individerna med antikroppstitrar som tyder på seroprotektion/seropositivitet efter primär- och boostervaccination med Infanrix hexa.

Antikroppar (gränsvärde)	Barn 4-5 år gamla		Barn 7-8 år gamla	
	N	%	N	%
Anti-difteri (0.1 IU/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tetanus (0.1 IU/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 EL.U/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mIU/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio typ 1 (1/8 spädning)	185	95,7	145	91,0
Anti-Polio typ 2 (1/8 spädning)	187	95,7	148	91,2
	174	97,7	144	97,2

Anti-Polio typ 3 (1/8 spädning)				
Anti-PRP (0.15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

N = antal individer

* Prov som testades med ELISA för att ha antidifteri-antikropps-koncentration $<0,1$ IU/ml testades om med Vero-cell-neutraliserande analys (seroprotektion gränsvärde $\geq 0,016$ IU/ml): 96,5 % av individerna var seroskyddade.

§ Antal individer från 2 kliniska studier

Med avseende på hepatit B har seroprotektiva antikropps-koncentrationer (≥ 10 mIU/ml) efter ett 3-dos primär- och boosterschema med Infanrix hexa visats kvarstå i ≥ 85 % av individerna i åldrarna 4-5 år, i ≥ 72 % av individerna i åldrarna 7-8 år, i ≥ 60 % av individerna i åldrarna 12-13 år och i 53,7 % av individerna i åldrarna 14-15 år. I tillägg, efter ett 2-dos primär- och boosterschema, kvarstod seroprotektiv antikropps-koncentration mot hepatit B i ≥ 48 % av individerna i åldrarna 11-12 år.

Immunologiskt minne för Hepatit B har bekräftats hos barn i åldrarna 4-15 år. Dessa barn hade fått Infanrix hexa som primär- och boostervaccinering i spädbarnsåldern, och när en ytterligare dos av monovalent HBV-vaccin gavs observerades protektiv immunitet hos minst 93 % av individerna.

Immunogenicitet hos prematura spädbarn

Immunogeniciteten för Infanrix hexa har utvärderats i tre studier inklusive ca 300 prematura spädbarn (födda efter en gestationsperiod om 24 till 36 veckor) efter en 3-dos primärvaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder.

Immunogeniciteten av en boosterdos vid 18 till 24 månaders ålder utvärderades i ca 200 prematura spädbarn.

En månad efter primärvaccinationen var minst 98,7 % av individerna seroskyddade mot difteri, tetanus och poliovirus typ 1 och 2; minst 90,9 % hade seroprotektiv antikropps nivå mot hepatit B, PRP och poliovirustyp 3-antigen, och alla individer var seropositiva för antikroppar mot FHA och PRN medan 94,9 % var seropositiva för anti-PT-antikroppar.

En månad efter booster dosen hade minst 98,4 % av individerna seroprotektion eller seropositiva antikropps nivåer mot varje antigen utom mot PT (minst 96,8 %) och hepatit B (minst 88,7 %). Svaret på booster dosen vad gäller ökning av antikropps koncentrationen (15- till 235-faldig) antyder att prematura spädbarn var adekvat primär immuniserade för alla antigen i Infanrix hexa.

I en uppföljningsstudie som genomfördes på 74 barn, ca 2,5 till 3 år efter booster dosen var 85,3 % av barnen fortfarande seroskyddade mot hepatit B och minst 95 % var seroskyddade mot de tre poliovirustyperna och PRP.

Erfarenheter efter marknadsföring

Resultat från långtidsuppföljning i Sverige visar att acellulära pertussisvacciner är effektiva hos spädbarn när de ges enligt ett

schema med primärvaccinering vid 3 och 5 månaders ålder och en boosterdos vid omkring 12 månaders ålder. Data tyder dock på att skyddet mot kikhosta kan avta vid 7-8 års ålder med ett 3-5-12 månaders schema. Detta visar att det är befogat med en andra boosterdos av pertussisvaccin till barn i åldern 5-7 år som tidigare blivit vaccinerade enligt detta schema.

Effekten av Hib-komponenten i Infanrix hexa har utvärderats i en omfattande uppföljningsstudie i Tyskland efter lansering. Under en 7-årig uppföljningsperiod av två hexavalenta vacciner, varav en var Infanrix hexa, var skyddseffekten av Hib-komponenten 89,6 % efter en fullständig primärimmunisering och 100 % efter en fullständig primärimmunisering och en boosterdos (oavsett vilket Hib-innehållande vaccin som använts vid primärimmunisering).

Resultat från pågående nationell rutinmässig övervakning i Italien visar att Infanrix hexa är effektiv för att kontrollera Hib-sjukdom hos spädbarn när vaccinet administreras vid 3 och 5 månaders ålder, enligt schema för primärvaccination med en boosterdos vid omkring 11 månaders ålder. Under en sexårsperiod med start under 2006 där Infanrix hexa var det främsta Hib-innehållande vaccinet som användes vid mer än 95 % av vaccinationerna, fortsatte invasiv Hib-sjukdom att vara väl kontrollerad, passiv övervakning rapporterade fyra bekräftade Hib-fall hos italienska barn yngre än 5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Utvärdering av farmakokinetiska egenskaper är inte nödvändig för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmän toxicitet, toxicitet efter upprepad dosering och innehållsämnenas kompatibilitet visade inga särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hib-pulver:

Vattenfri laktos

DTPa-HBV-IPV-suspension:

Natriumklorid (NaCl)

Medium 199 innehållande i huvudsak aminosyror, mineralsalter, vitaminer

Vatten för injektionsvätskor

Beträffande adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas, ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning: omedelbar användning rekommenderas. Vaccinet har dock visat sig vara stabilt i 8 timmar vid 21 °C efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en injektionsflaska (typ I glas) med propp (butyl).

Förpackning med pulver i injektionsflaska och suspension i förfylld spruta

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med kolvring (butyl).

Förpackningar om 1, 10, 20 och 50 med eller utan nålar, och en multipelförpackning om 5 förpackningar, vardera innehållande 10 injektionsflaskor och 10 förfyllda sprutor utan nålar.

Förpackning med pulver i injektionsflaska och suspension i injektionsflaska

0,5 ml suspension i en injektionsflaska (typ I glas) med propp (butyl). Förpackningar om 1 och 50.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Förpackning med pulver i injektionsflaska och suspension i förfylld spruta

Vid förvaring kan en klar vätska och en vit bottensats observeras i den förfyllda sprutan som innehåller DTPa-HBV-IPV suspensionen. Detta är en normal observation.

Den förfyllda sprutan ska omskakas väl till en homogen grumlig vit suspension.

Vaccinet bereds genom att hela innehållet i den förfyllda sprutan överförs till injektionsflaskan med pulvret. Före administrering ska blandningen omskakas tills pulvret är helt upplöst.

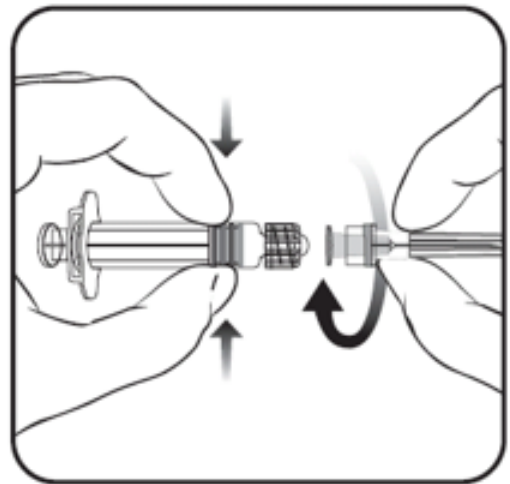
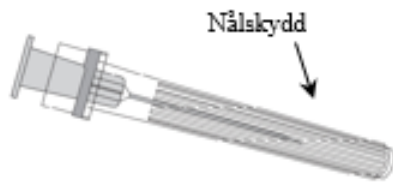
Det färdigberedda vaccinet är en något grumligare suspension än den ursprungliga flytande vaccinkomponenten. Detta är en normal observation.

Vaccinsuspensionen ska inspekteras visuellt före och efter beredning, med avseende på främmande partiklar och/eller fysikaliska förändringar. Kassera vaccinet om något avvikande observeras.

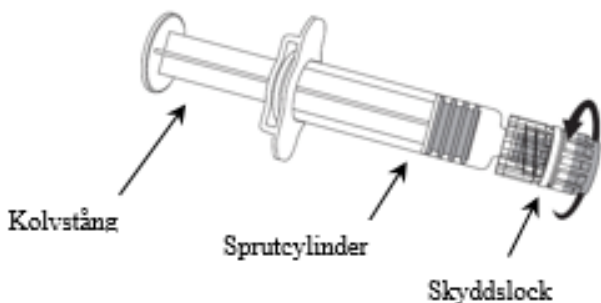
Den förfyllda sprutan levereras antingen med en sprutspets med keramisk beläggning (CCT) eller med en sprutspets i hårdplast med luer lock adapter (PRTC).

- ***Instruktioner för användning av förfylld spruta med luer lock adapter (PRTC)***

Nål



Spruta



1. Håll **sprutcyllindern** i en hand (undvik att hålla i kolvstången) och skruva av skyddslocket på sprutan genom att vrida det motsols.
2. För att fästa nålen på sprutan, skruva nålen medsols på sprutspetsen tills den låser sig, se bild.
3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.
4. Bered vaccinet enligt beskrivning ovan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackning med pulver i injektionsflaska och suspension i injektionsflaska

Vid förvaring kan en klar vätska och en vit bottensats observeras i injektionsflaskan som innehåller DTPa-HBV-IPV suspensionen. Detta är en normal observation.

DTPa-HBV-IPV suspensionen ska omskakas väl till en homogen grumlig vit suspension.

Vaccinet färdigbereds genom att hela innehållet i injektionsflaskan med DTPa-HBV-IPV suspensionen överförs till injektionsflaskan med pulvret med hjälp av en spruta. Före administrering ska blandningen omskakas tills pulvret är helt upplöst.

Det färdigberedda vaccinet är en något grumligare suspension än den ursprungliga flytande vaccinkomponenten. Detta är en normal observation.

Vaccinsuspensionen ska inspekteras visuellt före och efter beredning, med avseende på främmande partiklar och/eller fysikaliska förändringar. Kassera vaccinet om något avvikande observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Förfylld spruta

EU/1/00/152/001

EU/1/00/152/002

EU/1/00/152/003

EU/1/00/152/004

EU/1/00/152/005

EU/1/00/152/006

EU/1/00/152/007

EU/1/00/152/008

EU/1/00/152/021

Injektionsflaska

EU/1/00/152/019

EU/1/00/152/020

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 23 oktober 2000

Förnyat godkännande: 31 augusti 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-07

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>