

Hexyon suspension injectable en seringue pré-remplie. Hexyon suspension injectable. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADN), poliomélytique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 1 dose¹ (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI², Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI², Antigènes de *Bordetella pertussis* : Anatoxine pertussique : 25 µg, Hémagglutinine filamentuse : 25 µg, Virus poliomélytique (inactivé)³ : Type 1 (Mahoney) : 40 Unités d'antigène D⁴, Type 2 (MEF-1) : 8 Unités d'antigène D⁴, Type 3 (Saukett) : 32 Unités d'antigène D⁴, Antigène de surface de l'hépatite B⁵ : 10 µg, Polyside d'*Haemophilus influenzae* type b : 12 µg (Phosphate de Polyribosyl Ribitol), conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg. ¹Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺), ²Limite inférieure de confiance (p= 0,95), ³Produit sur cellules Vero, ⁴Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée, ⁵Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant. Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisées au cours du procédé de fabrication (voir rubrique «Contre-indications»). **Excipients** : Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Trométamol, Saccharose, Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, Eau ppi. Pour l'adsorbant : voir rubrique «Composition qualitative et quantitative». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Suspension injectable. Hexyon est une suspension blanchâtre, trouble. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Hexyon (D-T-Polio-Ca-Hib/HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanisme, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomélytique et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles. **Posologie et méthode d'administration** : **Posologie** : **Primo-vaccination** : La primo-vaccination comporte 2 doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou 3 doses (en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque dose) conformément aux recommandations officielles. Tous les calendriers vaccinaux, y compris le Programme Élargi de Vaccination (PEV) de l'OMS à 6, 10, 14 semaines peuvent être utilisés, que l'enfant ait ou non reçu une dose de vaccin de l'hépatite B à la naissance. Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, Hexyon peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de 6 semaines. Si une 2^{ème} dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé. Lorsqu'une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, le schéma séquentiel hexavalent/pentavalent/ hexavalent avec Hexyon et un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être utilisé pour la primo-vaccination chez le nourrisson conformément aux recommandations officielles. **Rappel** : Après une primo-vaccination en 2 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée. Après une primo-vaccination en 3 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée. Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination et conformément aux recommandations officielles. Au minimum, une dose de vaccin Hib doit être administrée. Par ailleurs : En l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il est nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel. Après un schéma à 3 doses avec Hexyon tel que recommandé dans le cadre du PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines) et en l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B doit être administrée. Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomélytique doit être administrée. Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel. Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primo-vaccination en 3 doses, Hexyon ou un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être administré comme rappel. Hexyon peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. **Autre population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité d'Hexyon chez les nourrissons de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Il n'y a pas de donnée disponible. Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants plus âgés (voir rubriques «Effets indésirables» et «Propriétés pharmacodynamiques»). **Mode d'administration** : Hexyon doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antérolatérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). Pour les instructions concernant la manipulation, voir la rubrique «Précautions particulières d'élimination et manipulation». **Contre-indications** : Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration d'Hexyon. Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique «Excipients», à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), à un vaccin coquelucheux, ou hypersensibilité suite à une précédente administration d'Hexyon ou d'un vaccin contenant les mêmes composants. La vaccination par Hexyon est contre-indiquée chez une personne ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires). Dans ce cas, la vaccination contre la coqueluche doit être interrompue et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec des vaccins diphtérique, tétanique, hépatite B, poliomélytique et Hib. Le vaccin coquelucheux ne doit pas être administré chez les sujets présentant des troubles neurologiques non contrôlés ou une épilepsie non contrôlée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que l'état du patient n'ait été stabilisé et que le bénéfice ne soit clairement supérieur au risque. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Hexyon ne protège pas contre les maladies causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le virus de la poliomélytique ou *Haemophilus influenzae* type b. La vaccination pourrait cependant protéger contre l'hépatite D (causée par l'agent delta), qui ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B. Hexyon ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telle que l'hépatite A, l'hépatite C ou l'hépatite E, ou par d'autres agents pathogènes du foie. Du fait de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que l'infection non diagnostiquée soit présente au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B. Hexyon ne protège pas contre les maladies infectieuses dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ou contre les méningites d'autres origines. **Avant vaccination** : La vaccination doit être différée chez les personnes présentant une maladie fébrile ou une infection aiguë modérée à sévère. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne doit pas entraîner le report de la vaccination. La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations précédentes et les réactions indésirables éventuelles). L'administration du vaccin Hexyon doit être envisagée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents de réaction grave ou sévère survenus dans les 48 heures suivant l'injection d'un vaccin contenant des composants similaires. Avant l'injection de tout produit biologique, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour la prévention des réactions allergiques ou autres. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin. Si l'un des événements suivants est survenu après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée : • Fièvre > 40°C dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ; • Collapsus ou état évitant un état de choc (épisode d'hypotonie- hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination ; • Pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée ≥ 3 heures, dans les 48 heures suivant la vaccination ; • Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours suivant la vaccination. Dans certaines circonstances (telles qu'une incidence élevée de coqueluche) les bénéfices potentiels l'emportent sur de possibles risques. Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsion ou de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation d'Hexyon. Les personnes vaccinées ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillées avec attention, de tels événements indésirables pouvant survenir dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination. Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination, comme par exemple que le schéma de primo-vaccination ait été ou non entièrement réalisé. La vaccination est habituellement justifiée chez les personnes pour lesquelles le schéma de primo-vaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de 3 doses administrées). L'immunogénicité du vaccin peut être réduite par un traitement immunosupresseur ou un état d'immunodéficience. Il est recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des personnes présentant une immunodéficience chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée. **Populations particulières** : Il n'y a pas de donnée disponible chez les prématués. Une réponse immunitaire plus faible peut cependant être observée et le niveau de protection clinique n'est pas connu. Les réponses immunitaires au vaccin n'ont pas été étudiées dans un contexte de polymorphisme génétique. Chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, une réponse diminuée à la vaccination contre l'hépatite B est observée. L'administration de doses supplémentaires de vaccin de l'hépatite B doit être envisagée en fonction du taux d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-HBs). **Précautions d'emploi** : Ne pas administrer par voie

intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée. Comme tout vaccin injectable, ce vaccin doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, en raison du risque de saignement pouvant survenir lors de l'administration intramusculaire. Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primo-vaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. **Interférence avec les tests de laboratoire** : Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polyosidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire durant 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin pneumococcique polyosidique conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Les données sur l'administration concomitante d'une dose de rappel d'Hexyon avec des vaccins rougeole-oreillons-rubéole n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Il peut y avoir une interférence cliniquement significative entre la réponse en anticorps d'Hexyon et celle d'un vaccin contre la varicelle. Ces vaccins ne doivent donc pas être administrés en même temps. Les données sur l'administration concomitante de vaccins rotavirus n'ont montré aucune interférence cliniquement significative concernant la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Les données sur l'administration concomitante d'Hexyon avec un vaccin méningococcique C conjugué ou un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Si une administration avec un autre vaccin est envisagée, la vaccination devra être réalisée à des sites d'injection séparés. Hexyon ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale. Aucune interaction cliniquement significative avec d'autres traitements ou produits biologiques n'a été rapportée à l'exception des traitements immunsupresseurs (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). **Interférence avec les tests de laboratoire** : voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi». **Fécondité, grossesse et allaitement** : Sans objet. Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Sans objet. **Effets indésirables** : *a- Résumé du profil de tolérance* : Au cours des études cliniques conduites chez des personnes ayant reçu Hexyon, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient la douleur au site d'injection, l'irritabilité, les pleurs et l'erythème au site d'injection. Une réactogénicité sollicitée légèrement supérieure a été observée après la 1^{ère} dose, par rapport aux doses suivantes. La tolérance d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques. *b- Liste tabulée des effets indésirables* : La convention suivante est utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1 000, < 1/100$), Rare ($\geq 1/10 000, < 1/1 000$), Très rare ($< 1/10 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|---------------|--|
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réaction d'hypersensibilité |
| | Rare | Réaction anaphylactique* |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Anorexie (diminution de l'appétit) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Pleurs, somnolence |
| | Fréquent | Pleurs anormaux (pleurs prolongés) |
| | Rare | Convulsions avec ou sans fièvre* |
| Affections gastro-intestinales | Très rare | Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) |
| | Très fréquent | Vomissements |
| | Fréquent | Diarrhée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rare | Éruption cutanée |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, irritabilité, fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) |
| | Fréquent | Induration au site d'injection |
| | Peu fréquent | Nodule au site d'injection, fièvre ($\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) |
| | Rare | Œdème étendu du membre† |

* Effets indésirables rapportés spontanément

† Voir rubrique c.

c- Description d'effets indésirables sélectionnés : (Œdème étendu du membre : de larges réactions au site d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées chez l'enfant. Ces réactions apparaissent dans les 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coqueluche-accelulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose. *d- Événements indésirables potentiels* : c'est-à-dire qui ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants d'Hexyon, mais pas directement avec Hexyon. • **Affections du système nerveux** : Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial ont été rapportés après l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique. Neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, démyélinisation du système nerveux central (sclérose en plaques) ont été rapportées après administration d'un vaccin hépatite B. Encéphalopathie/encéphalite. • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). • **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primo-vaccination, dans les premières heures suivant la vaccination. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères. Ces réactions disparaissent spontanément dans les 24 heures sans séquelle. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins bactériens et vitaux combinés, code ATC : J07CA09. L'immunogénicité d'Hexyon chez les enfants de plus de 24 mois n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Les tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus pour chacune des valences :

Tableau 1 : Taux de séroprotection/séroconversion* un mois après primo-vaccination avec 2 ou 3 doses d'Hexyon

| Seuils d'anticorps N=249** % | Deux doses | | Trois doses | | |
|---|--|------------------|---------------|---------------|------|
| | 3-5 Mois | 6-10-14 Semaines | 2-3-4 Mois | 2-4-6 Mois | |
| | N=123 à 220† | N=322†† | N=934 à 1270‡ | N=934 à 1270‡ | |
| | % | % | % | % | |
| Anti-diphétique ($\geq 0,01$ UI/ml) | 99,6 | 97,6 | 99,7 | 97,1 | |
| Anti-tétanique ($\geq 0,01$ UI/ml) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PT (Séroconversion ^{††}) (Réponse vaccinale [§]) | 93,4 98,4 | 93,6 100,0 | 88,3 99,4 | 96,0 99,7 | |
| Anti-FHA (Séroconversion ^{††}) (Réponse vaccinale [§]) | 92,5 99,6 | 93,1 100,0 | 90,6 99,7 | 97,0 99,9 | |
| Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) | Avec vaccination hépatite B à la naissance | / | 99,0 | / | 99,7 |
| | Sans vaccination hépatite B à la naissance | 97,2 | 95,7 | 96,8 | 98,8 |
| Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution)) | 90,8 | 100,0 | 99,4 | 99,9 | |
| Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution)) | 95,0 | 98,5 | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution)) | 96,7 | 100,0 | 99,7 | 99,9 | |
| Anti-PRP ($\geq 0,15$ µ g/ml) | 71,5 | 95,4 | 96,2 | 98,0 | |

* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés. N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole).

** 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède). † 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande). ‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Argentine, Mexique, Pérou) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie). ‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1).

§ Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination était < 8 UЕ/ml, alors la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ 8 UЕ/ml.

Si la concentration en anticorps après vaccination devait être \geq au taux avant immunisation.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion*1 mois après la vaccination de rappel avec Hexyon

| Seuils d'anticorps | Rappel à 11-12 mois après un schéma de primo-vaccination en 2 doses | | Rappel au cours de la deuxième année de vie après un schéma de primo-vaccination en trois doses | | |
|--|---|------------------|---|---------------|------|
| | 3-5 Mois | 6-10-14 Semaines | 2-3-4 Mois | 2-4-6 Mois | |
| | N=249** | N=204† | N=178†† | N=177 à 396‡ | |
| | % | % | % | % | |
| Anti-diphétique ($\geq 0,1$ UI/ml) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 97,2 | |
| Anti-tétanique ($\geq 0,1$ UI/ml) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PT (Séroconversion ^{††}) (Réponse vaccinale [§]) | 94,3 98,0 | 94,4 100,0 | 86,0 98,8 | 96,2 100,0 | |
| Anti-FHA (Séroconversion ^{††}) (Réponse vaccinale [§]) | 97,6 100,0 | 99,4 100,0 | 94,3 100,0 | 98,4 100,0 | |
| Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) | Avec vaccination hépatite B à la naissance | / | 100,0 | / | 99,7 |
| | Sans vaccination hépatite B à la naissance | 96,4 | 98,5 | 98,9 | 99,4 |
| Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution)) | 100,0 | 100,0 | 98,9 | 100,0 | |
| Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution)) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution)) | 99,6 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | |
| Anti-PRP ($\geq 1,0$ µ g/ml) | 93,5 | 98,5 | 98,9 | 98,3 | |

* Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés. N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole).

** 3, 5 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande, Suède). † 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud).

†† 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Finlande). ‡ 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Mexique) et avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie). ‡‡ Séroconversion : augmentation par un facteur ≥ 4 comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1).

§ Réponse vaccinale : Si la concentration en anticorps avant la vaccination (pré-dose 1) était < 8 UЕ/ml, alors la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 8 UЕ/ml. Sinon, la concentration en anticorps après rappel devait être \geq celle avant vaccination (pré-dose 1).

Réponses immunitaires aux antigènes Hib et pertussiques après 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois : Les réponses immunitaires aux antigènes Hib (PRP) et pertussiques (PT et FHA) ont été évaluées après 2 doses au sein d'un sous-groupe de sujets ayant reçu Hexyon (N=148) à 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA 1 mois après 2 doses administrées à 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées 1 mois après 2 doses de primo-vaccination administrées à 3

et 5 mois : des titres anti-PRP $\geq 0,15\text{ }\mu\text{g/ml}$ ont été observés chez 73,0 % des sujets, une réponse vaccinale anti-PT chez 97,9 % des sujets et une réponse vaccinale anti-FHA chez 98,6 % des sujets. **Persistance de la réponse immunitaire** : Les études de persistance à long terme des anticorps induits par le vaccin après différents schémas de primo-vaccination chez le nourrisson, avec ou sans vaccination hépatite B à la naissance, ont démontré le maintien de niveaux d'anticorps au-dessus des niveaux ou seuils reconnus comme protecteurs pour les antigènes du vaccin (voir Tableau 3). Par ailleurs, il a été démontré que l'immunité contre l'hépatite B persistait jusqu'à l'âge de 9 ans chez des enfants ayant reçu une primo-vaccination consistant en une dose d'hépatite B à la naissance suivie de 3 doses d'Hexyon à l'âge de 2, 4, et 6 mois et pas de rappel : 49,3 % des enfants vaccinés avaient des titres d'anticorps $\geq 10\text{ mU/ml}$ et la moyenne géométrique des titres était de 13,3 (95 % IC : 8,82 – 20,0) mU/ml. La mémoire immunitaire contre l'hépatite B a été démontrée par la présence d'une réponse anamnestique lors de l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin hépatite B à l'âge de 9 ans chez 93 % des vaccinés, avec une moyenne géométrique des titres de 3692 (95 % IC : 1886 – 7225) mU/ml après la vaccination.

Tableau 3 : Taux de séroprotection à l'âge de 4,5 ans après la vaccination avec Hexyon

| Seuils d'anticorps | Primo-vaccination à 6-10-14 semaines et rappel à 15-18 mois | | Primo-vaccination à 2-4-6 mois et rappel à 12-24 mois |
|---|---|--|---|
| | Sans vaccination hépatite B à la naissance | Avec vaccination hépatite B à la naissance | Avec vaccination hépatite B à la naissance |
| | N=173 ^a | N=103 ^b | N=220 ^c |
| | % | % | % |
| Anti-diphétique ($\geq 0,01\text{ UI/ml}$) | 98,2 | 97 | 100 |
| ($\geq 0,1\text{ UI/ml}$) | 75,3 | 64,4 | 57,2 |
| Anti-tétanique ($\geq 0,01\text{ UI/ml}$) | 100 | 100 | 100 |
| ($\geq 0,1\text{ UI/ml}$) | 89,5 | 82,8 | 80,8 |
| Anti-PT ^d ($\geq 8\text{ UE/ml}$) | 42,5 | 23,7 | 22,2 |
| Anti-FHA ^e ($\geq 8\text{ UE/ml}$) | 93,8 | 89,0 | 85,6 |
| Anti-HBs ($\geq 10\text{ mU/ml}$) | 73,3 | 96,1 | 92,3 |
| Anti-Polio type 1 ($\geq 8\text{ (1/dilution)}$) | NA ^d | NA ^d | 99,5 |
| Anti-Polio type 2 ($\geq 8\text{ (1/dilution)}$) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-Polio type 3 ($\geq 8\text{ (1/dilution)}$) | NA ^d | NA ^d | 100 |
| Anti-PRP ($\geq 0,15\text{ }\mu\text{g/ml}$) | 98,8 | 100 | 100 |

N = Nombre de personnes analysées (dans la population per protocole)

a : Substituts (PT, FHA) ou corrélats de protection (autres composants) généralement acceptés b : 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud)

c : 2, 4, 6 mois avec vaccination hépatite B à la naissance (Colombie)

d : En raison de Journées Nationales de Vaccination contre la Polio avec le Vaccin Polio Oral dans le pays, les résultats Polio n'ont pas été analysés.

e : 8 UE/ml correspond à 4 LDQ (Limite Inférieure De Quantification de l'essai immuno-enzymatique ELISA)

La valeur de la LDQ pour anti-PT et anti-FHA est de 2 UE/ml

Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche L'efficacité vaccinale des antigènes coqueluchéens acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon contre la forme la plus sévère de coqueluche caractéristique telle que définie par l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique), est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primo-vaccination en 3 doses avec un vaccin DTCa dans un pays hautement endémique (le Sénégal). Cette étude a mis en évidence la nécessité d'une dose de rappel chez le jeune enfant. La capacité des antigènes coqueluchéens acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon à diminuer à long terme l'incidence de la coqueluche et à contrôler la maladie a été démontrée dans le cadre d'une étude nationale de surveillance des cas de coqueluche menée en Suède avec le vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib administré selon un schéma 3, 5, 12 mois. Les résultats à long terme ont démontré une réduction spectaculaire de l'incidence de la coqueluche après la 2^{ème} dose quel que soit le vaccin utilisé. **Efficacité sur le terrain contre les infections invasives à Hib** : L'efficacité sur le terrain des vaccins combinés DTCa et Hib (pentavalents et hexavalents, dont les vaccins contenant l'antigène Hib d'Hexyon) contre les infections invasives à Hib a été démontrée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne (suivi de plus de 5 ans). L'efficacité vaccinale était de 96,7 % en primo-vaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primo-vaccination). **Propriétés pharmacocinétiques** : Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée. **Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des modifications inflammatoires histologiques chroniques ont été observées au site d'injection. En général, elles guérissent lentement. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, Hexyon doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : **Hexyon en seringues pré-remplies** : Avant administration, agiter la seringue pré-remplie jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène. La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer la seringue pré-remplie. Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Hexyon en flacons** : Avant administration, agiter le flacon jusqu'à obtention d'une suspension trouble, blanchâtre, homogène. La suspension doit être inspectée visuellement avant l'administration. Dans l'éventualité où l'on observerait des particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique, éliminer le flacon. Prélever 1 dose de

0,5 ml en utilisant une seringue pour injection. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. **EU/1/13/829/006 - CIP** 34009 **273 503 6 8** : boîte de 1 seringue pré-remplie (0,5 ml, en verre) avec 2 aiguilles - Remb. Soc. Soc. à 65% dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur. Agréé Coll. - Prix : 37,49 €. Liste I **SANOFI PASTEUR EUROPE** - 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lyon. 01/184

Sanofi Pasteur Europe vous informe que les visiteurs médicaux présentant ses produits se sont engagés à :

- respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.
- connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.
- présenter au professionnel de santé, à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions

Pour plus d'informations en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, ou pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale vous pouvez nous contacter à l'adresse : charlespe@sanofi.com

Pour tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance, ou toute demande d'information médicale, vous pouvez contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 55 56 58 (services & appels gratuits)
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

Sanofi Pasteur Europe ou l'un de ses sous-traitant peut être amené à collecter des données vous concernant portant sur l'identité, la vie professionnelle, la formation, l'acceptation de la participation à des études. Cette collecte a pour objectif de vous transmettre de l'information sur nos produits et environnement et à enrichir notre connaissance des professionnels de santé afin de mieux adapter notre offre de produits et services. Peuvent être destinataires de ces données : toutes les sociétés du groupe Sanofi qui utilisent des informations vous concernant dans le respect de la finalité susvisée. Ces données ne sont pas revendues à des tiers. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données personnelles vous concernant. Pour toute demande, vous pouvez vous adresser à « privacy-office-france@sanofi.com»