

**Hexyon** suspension injectable en seringue préremplie. Hexyon suspension injectable. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 1 dose<sup>1</sup> (0,5 mL) contient : Anatoxine diphtérique : pas moins de 20 UI<sup>2,4 (30 Lf)</sup>, Anatoxine tétanique : pas moins de 40 UI<sup>3,4 (10 Lf)</sup>, Antigènes de *Bordetella pertussis* : Anatoxine pertussique : 25 µg, Hémagglutinine filamenteuse : 25 µg, Virus poliomyélitique (Inactivé)<sup>5</sup> : Type 1 (Mahoney) : 29 Unités d'antigène D<sup>6</sup>, Type 2 (MEF-1) : 7 Unités d'antigène D<sup>6</sup>, Type 3 (Saukett) : 26 Unités d'antigène D<sup>6</sup>, Antigène de surface de l'hépatite B<sup>7</sup> : 10 µg, Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b : 12 µg (Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique : 22-36 µg. <sup>1</sup> Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al<sup>3+</sup>), <sup>2</sup> Comme limite inférieure de confiance (p = 0,95) et pas moins de 30 UI comme valeur moyenne, <sup>3</sup> Comme limite inférieure de confiance (p= 0,95), <sup>4</sup> Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité <sup>5</sup> Cultivé sur cellules Vero, <sup>6</sup> Ces quantités d'antigène sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unité d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées selon une autre méthode immuno-chimique appropriée. <sup>7</sup> Produit 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, utilisés au cours du procédé de fabrication (voir rubrique "Contre-indications"). Excipient à effet notoire : Phénylalanine : 85 µg (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). **Excipients** : Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Trométamol, Saccharose, Acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, Hydroxyde de sodium, acide acétique ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), 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 primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite 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** : **Primovaccination** : La primovaccination 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 Elargi 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<sup>ème</sup> dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé. • Hexyon peut être utilisé pour un schéma de vaccination mixte combinant hexavalent/pentavalent/hexavalent conformément aux recommandations officielles. **Rappel** : Après une primovaccination en 2 doses avec Hexyon, une dose de rappel doit être administrée. Après une primovaccination 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 primovaccination 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. Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primovaccination 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. Schéma PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines) : Après un schéma PEV de l'OMS, une dose de rappel doit être administrée : • Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomyélitique doit être administrée ; • 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 ; • Hexyon peut être utilisé pour la dose de rappel. **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 la partie antéro-latérale du haut de la cuisse (site de préférence) chez le nourrisson ou 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 diphtérie, tétanos, hépatite B, poliomyélite 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** : **Traçabilité** : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré

doivent être clairement enregistrés. 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 poliomyélite 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, telles 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 survenue dans les 48 heures suivant l'injection d'un vaccin contenant des composants similaires. Avant l'injection de tout médicament 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  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  dans les 48 heures suivant la vaccination, sans autre cause identifiable ; • Collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures suivant la vaccination ; • Pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée  $\geq 3$  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 les 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 d'administrer tout 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 primovaccination ait été ou non entièrement réalisé. La vaccination est habituellement justifiée chez les personnes pour lesquelles le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est-à-dire moins de 3 doses administrées). L'immunogénicité du vaccin peut être réduite par un traitement immunosuppresseur 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** : Des données d'immunogénicité sont disponibles pour 105 prématurés. Ces données soutiennent l'utilisation d'Hexyon chez les prématurés. Comme attendu chez les prématurés, une réponse immunitaire plus faible a été observée pour certains antigènes, lorsqu'elle est indirectement comparée aux nourrissons nés à terme, bien que les niveaux de séroprotection aient été atteints (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques"). Aucune donnée de tolérance n'a été recueillie chez les prématurés (naissance  $\leq 37$  semaines de gestation) au cours des essais cliniques. 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 primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturation respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. 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). Les données d'immunogénicité chez les nourrissons exposés au VIH (infectés et non infectés) ont montré qu'Hexyon est immunogène chez la population potentiellement immunodéficiente de nourrissons exposés au VIH quel que soit leur statut VIH à la naissance (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques"). Aucun problème spécifique de sécurité n'a été observé chez cette population. **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. Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à l'évanouissement et prendre en charge les réactions syncopales. **Interférence avec les tests de laboratoire** : Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysidique 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. Hexyon contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium. Hexyon contient 85  $\mu\text{g}$  de phénylalanine

par dose de 0,5 mL. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps. Hexyon contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Hexyon peut être administré concomitamment avec un vaccin pneumococcique polysidique conjugué, les vaccins rougeole-oreillons-rubéole, et les vaccins varicelle, les vaccins rotavirus, un vaccin méningococcique C conjugué ou un vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué, car aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps contre chacun des antigènes n'a été montrée. 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 immunosuppresseurs (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 :** 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'érythème au site d'injection. Une réactogénicité sollicitée légèrement supérieure a été observée après la 1<sup>ère</sup> 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.

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). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et lors de la surveillance post-commercialisation**

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*
	Très rare	Réactions hypotoniques ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), irritabilité, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection.
	Fréquent	Induration au site d'injection
	Peu fréquent	Fièvre ( $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ ), nodule au site d'injection.
	Rare	Œdème étendu du membre†

\* Effets indésirables rapportés spontanément

† Voir rubrique 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 coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4<sup>ème</sup> dose.

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 la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, 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 <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins bactériens et viraux 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 primovaccination avec 2 ou 3 doses d'Hexyon**

		Deux doses	Trois doses		
Seuils d'anticorps		3-5 Mois	6-10-14 Semaines	2-3-4 Mois	2-4-6 Mois
		N=249**	N=123 à 220†	N=322††	N=934 à 1270‡
		%	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI / mL)		99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tétanique (≥ 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 (≥ 0,15 µg / 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 UE / mL, alors la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ 8 UE / mL. Sinon, la concentration en anticorps après vaccination devait être ≥ 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 primovaccination 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-diphtérique (≥ 0,1 UI / mL)		100,0	100,0	100,0	97,2
Anti-tétanique (≥ 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††)		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 (≥ 1,0 µg / 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 UE / mL, alors la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 8 UE / mL. Sinon, la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 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 l'âge de 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA 1 mois après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées 1 mois après 2 doses de primovaccination administrées à l'âge de 3 et 5 mois : • des titres anti-PRP ≥ 0,15 µg / mL ont été observés chez 73,0 % des sujets, • une réponse vaccinale anti-PT chez 97,9 % des sujets, • 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 primovaccination 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).

**Tableau 3 : Taux de séroprotection<sup>a</sup> à l'âge de 4,5 ans après la vaccination avec Hexyon**

Seuils d'anticorps	Primovaccination à 6-10-14 semaines et rappel à 15-18 mois		Primovaccination 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 <sup>b</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Anti-diphtérique (≥ 0,01 UI / mL) (≥ 0,1 UI / mL)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI / mL) (≥ 0,1 UI / mL)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT <sup>e</sup> (≥ 8 UE / mL)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA <sup>e</sup> (≥ 8 UE / mL)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mUI / mL)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio type 1 (≥ 8 (1/dilution))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	99,5
Anti-Polio type 2 (≥ 8 (1/dilution))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/dilution))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-PRP (≥ 0.15 µg / 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 LIDQ (Limite Inférieure De Quantification de l'essai immuno-enzymatique ELISA). La valeur de la LIDQ pour anti-PT et anti-FHA est de 2 UE / mL. La persistance des réponses immunitaires contre le composant hépatite B d'Hexyon a été évaluée chez des nourrissons primovaccinés à partir de deux schémas différents. Après une primovaccination de 2 doses des nourrissons à l'âge de 3 et 5 mois sans hépatite B à la naissance, suivie d'un rappel à l'âge de 11-12 mois, 53,8 % des enfants étaient séroprotégés (anti-HBsAg ≥ 10 mUI / mL) à l'âge de 6 ans, et 96,7 % ont présenté une réponse anamnétique après l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin monovalent de l'hépatite B. Après une primovaccination d'une dose de vaccin de l'hépatite B administrée à la naissance suivie d'une série de 3 doses chez les nourrissons à l'âge de 2, 4 et 6 mois et pas de rappel, 49,3 % des enfants vaccinés étaient séroprotégés (anti-HBsAg ≥ 10 mUI / mL) à 9 ans, et 92,8 % ont présenté une réponse anamnétique après l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin monovalent de l'hépatite B. Ces données soutiennent une persistance de la mémoire immunitaire induite chez les nourrissons primovaccinés avec Hexyon. Réponses immunitaires à Hexyon chez les prématurés : Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 105 prématurés (nés après une période de gestation de 28 à 36 semaines) dont 90 nourrissons nés de femmes vaccinées avec un vaccin dTca pendant leur grossesse et 15 nourrissons nés de femmes non vaccinées pendant leur grossesse, ont été évaluées après un schéma de primovaccination de 3 doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois et d'une dose de rappel à l'âge de 13 mois. Un mois après la primovaccination, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie (≥ 0,01 UI / mL), le tétanos (≥ 0,01 UI / mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 89,8 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 79,4 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives à Hib (≥ 0,15 µg / mL). Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie (≥ 0,1 UI / mL), le tétanos (≥ 0,1 UI/mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 94,6 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 90,6 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives de Hib (≥ 1 µg/mL). En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primovaccination, 98,7 % et 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA respectivement.

Un mois après la dose de rappel, 98,8 % des sujets ont développé des anticorps  $\geq 8$  EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les concentrations d'anticorps contre la coqueluche ont été multipliées par 13 après la primovaccination et de 6 à 14 fois après la dose de rappel . Réponses immunitaires à Hexyon chez les nourrissons nés de femmes vaccinées avec un vaccin dTca pendant la grossesse. Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 109 nourrissons nés à terme et chez les 90 prématurés, nés de femmes vaccinées avec le vaccin dTca pendant leur grossesse (entre 24 et 36 semaines de gestation) ont été évaluées après un schéma de primovaccination à 3 doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois et d'une dose de rappel à l'âge de 13 mois (prématurés) ou à l'âge 15 mois (nourrissons nés à terme). Un mois après la primovaccination, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ( $\geq 0,01$  UI / mL), le tétanos ( $\geq 0,01$  UI/mL) et les types 1 et 3 de poliovirus ( $\geq 8$  (1/dilution)) ; 97, % des sujets étaient séroprotégés contre le type 2 de poliovirus ( $\geq 8$  (1/dilution)) ; 94,6 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B ( $\geq 10$  UI /mL) et 88,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives de Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g/ mL). Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ( $\geq 0,1$  UI mL), le tétanos ( $\geq 0,1$  UI / mL) et les types 1, 2 et 3 de poliovirus ( $\geq 8$  (1/dilution)) ; 93,9 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B ( $\geq 10$  UI / mL) et 94,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives à Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g/ mL). En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primovaccination, 99,4 % et 100 % des sujets ont développé des anticorps  $\geq 8$  EU/ mL contre les antigènes PT et FHA respectivement. Un mois après la dose de rappel, 99,4 % des sujets ont développé des anticorps  $\geq 8$  EU/ mL contre les antigènes PT et FHA. Les concentrations d'anticorps contre la coqueluche ont été multipliées par 5 à 9 après la primovaccination et de 8 à 19 fois après la dose de rappel. Réponses immunitaires à Hexyon chez les nourrissons exposés au VIH : Les réponses immunitaires aux antigènes d'Hexyon chez 51 nourrissons exposés au VIH (9 infectés et 42 non infectés) ont été évaluées après un schéma de primo-vaccination à 3 doses à l'âge de 6, 10 et 14 semaines et d'une dose de rappel à l'âge de 15 mois à 18 mois. Un mois après la primo-vaccination, tous les nourrissons étaient séroprotégés contre la diphtérie ( $\geq 0,01$  UI / mL), le tétanos ( $\geq 0,01$  UI / mL), les types 1, 2 et 3 de poliovirus ( $\geq 8$  (1/dilution)), l'hépatite B ( $\geq 10$  UI) / mL), et plus de 97,6 % contre les maladies invasives à Hib ( $\geq 0,15$   $\mu$ g / mL). Un mois après la dose de rappel, tous les sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie ( $\geq 0,1$  UI / mL), le tétanos ( $\geq 0,1$  UI / mL), les types 1, 2 et 3 de poliovirus ( $\geq 8$  (1/dilution)), l'hépatite B ( $\geq 10$  UI / mL) et plus de 96,6% contre les maladies invasives à Hib ( $\geq 1$   $\mu$ g / mL). En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primo-vaccination, 100 % des sujets ont développé des anticorps  $\geq 8$  EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Un mois après la dose de rappel, 100 % des sujets ont développé des anticorps  $\geq 8$  EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les taux de séroconversion définie comme une augmentation par un facteur  $\geq 4$  comparée au taux avant vaccination (pré-dose 1) étaient de 100 % pour les anti-PT et anti-FHA dans le groupe exposé au VIH et infecté, et de 96,6 % pour les anti-PT et 89,7 % pour les anti-FHA dans le groupe exposé au VIH et non infecté. Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche. L'efficacité vaccinale des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexyon contre la forme la plus sévère de coqueluche caractéristique telle que définie par l'OMS ( $\geq 21$  jours de toux paroxystique), est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primovaccination 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 coquelucheux 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<sup>ème</sup> 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 primovaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primovaccination). **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. **DONNEES 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 préremplies : Avant administration, agiter la seringue préremplie 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 préremplie. 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 préremplie (0,5 mL, en verre) avec 2 aiguilles - Remb. Séc. Soc. à 65 % dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur. Agréé Coll. – Prix : 34,34 €. Liste I **SANOFI PASTEUR EUROPE** – 14 Espace Henry Vallée – 69007 Lyon. 02/23A

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, vous pouvez consulter le site <https://www.sanofipasteureurope.com> ou 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

Ces numéros sont également mis à votre disposition pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale ; 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.

Les informations vous concernant (vos « Données Personnelles »), c'est-à-dire les données que vous nous fournissez et les données issues des bases de données professionnelles de tiers pour lesquelles Sanofi dispose de licences d'utilisation sont traitées sous le contrôle de Sanofi Pasteur Europe - 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lyon (« Sanofi ») afin de vous adresser des informations sur l'environnement médical, sur nos services et produits.

Vos Données Personnelles peuvent également être utilisées, une fois anonymisées, à des fins statistiques.

Ces traitements s'effectuent sur la base :

- de l'intérêt légitime de Sanofi à vous proposer ses services et/ou produits.
- des obligations légales applicables aux activités de Sanofi et/ou à des fins probatoires dans des buts réglementaires notamment pour ce qui concerne l'envoi d'informations médicales ;

Vos Données Personnelles peuvent être communiquées aux sociétés du groupe Sanofi et à des prestataires tiers. En cas de transfert de vos Données Personnelles, y compris en-dehors de l'Espace Economique Européen, Sanofi mettra en œuvre toutes les garanties exigées par la loi afin de préserver la sécurité et l'intégrité de vos Données Personnelles. Sanofi ne conservera vos Données Personnelles que pour la durée nécessaire à la réalisation des finalités décrites ci-avant, et s'appuie sur différents critères, dont la durée de la relation que nous entretenons avec vous, les obligations légales et réglementaires auxquelles Sanofi est soumise, ce qui est autorisé ou prescrit par le droit applicable, et ce qui est nécessaire à la protection des droits et intérêts de Sanofi.

Vous disposez de plusieurs droits relativement à vos Données Personnelles, dont celui d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation et de vous opposer au traitement de vos données, dans les cas prévus par la loi.

Vous pouvez exercer vos droits via le site [Sanofi.fr](http://Sanofi.fr) dans la rubrique 'Vie Privée et Données personnelles', section 'Comment nous contacter'. Vous avez également le droit de déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy, 75007 Paris.