

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose¹ (0,5 mL) contient :

Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ^{2,4} (30 Lf)
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁵	
Type 1 (Mahoney)	29 Unités d'antigène D ⁶
Type 2 (MEF-1)	7 Unités d'antigène D ⁶
Type 3 (Saukett)	26 Unités d'antigène D ⁶
Antigène de surface de l'hépatite B ⁷	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique	12 microgrammes 22-36 microgrammes

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al³⁺)

² Comme limite inférieure de confiance (p = 0,95) et pas moins de 30 UI comme valeur moyenne

³ Comme limite inférieure de confiance (p= 0,95)

⁴ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ 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 immunochimique appropriée

⁷ 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 4.3).

Excipient à effet notoire
Phénylalanine.....85 microgrammes
(Voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Hexyon est une suspension blanchâtre, trouble.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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.

4.2 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 deuxième 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 4.8 et 5.1)

Mode d'administration

Hexyon doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont la partie antérolatérale 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 6.6.

4.3 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 6.1, 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.

4.4 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 ≥ 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 deux à trois 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 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 trois 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 5.1). Aucune donnée de tolérance n'a été recueillie chez les prématurés (naissance ≤ 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'immaturité 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 5.1). 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 microgrammes 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 ».

4.5 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 4.4).

Interférence avec les tests de laboratoire : voir rubrique 4.4.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Sans objet. Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 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 première 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)

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^{ème} 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 4.4).

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 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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

Seuils d'anticorps		Deux doses	Trois doses		
		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 \geq au taux avant immunisation.

Tableau 2 : Taux de séroprotection/séroconversion* un 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 ($\geq 0,1$ 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 UE / mL, alors la concentration en anticorps après rappel devait être ≥ 8 UE / 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 l'âge de 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA un mois après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées un mois après 2 doses de primovaccination administrées à l'âge de 3 et 5 mois :

- des titres anti-PRP $\geq 0,15\mu\text{g/mL}$ 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^a 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 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-diphtérique ($\geq 0,01$ UI / mL) ($\geq 0,1$ UI / mL)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tétanique ($\geq 0,01$ UI / mL) ($\geq 0,1$ UI / mL)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^c (≥ 8 UE / mL)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 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 ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio type 2	NA ^d	NA ^d	100

(≥ 8 (1/dilution))			
Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0.15 $\mu\text{g} / \text{mL}$)	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 ($\geq 0,01$ UI / mL), le tétanos ($\geq 0,01$ 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 ($\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$).

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 (≥ 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 $\mu\text{g} / \text{mL}$).

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 ≥ 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 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 (≥ 8 (1/dilution)), l'hépatite B (≥ 10 UI / mL), et plus de 97,6 % contre les maladies invasives à Hib ($\geq 0,15$ μ 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 (≥ 8 (1/dilution)), l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et plus de 96,6% contre les maladies invasives à Hib (≥ 1 μ g / mL).

En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primo-vaccination, 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Un mois après la dose de rappel, 100 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 8 EU / mL contre les antigènes PT et FHA. Les taux de séroconversion définie comme une augmentation par un facteur ≥ 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.

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 (≥ 8 (1/dilution)) ; 97,3 % des sujets étaient séroprotégés contre le type 2 de poliovirus (≥ 8 (1/dilution)) ; 94,6 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 88,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives de Hib ($\geq 0,15$ μ 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 (≥ 8 (1/dilution)) ; 93,9 % des sujets étaient séroprotégés contre l'hépatite B (≥ 10 UI / mL) et 94,0 % étaient séroprotégés contre les maladies invasives à Hib (≥ 1 μ g / mL).

En ce qui concerne la coqueluche, un mois après la primovaccination, 99,4 % 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, 99,4 % des sujets ont développé des anticorps ≥ 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.

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 (≥ 21 jours de toux paroxystique), est documentée dans une étude randomisée en double aveugle conduite chez des nourrissons ayant reçu une primovaccination en trois 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 deuxième 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 démontré dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne (suivi de plus de cinq ans). L'efficacité vaccinale était de 96,7 % en primovaccination et de 98,5 % en rappel (quel que soit le schéma de primovaccination).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée.

5.3 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des 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 pour préparations injectables

Pour l'adsorbant : voir rubrique 2

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hexyon en seringues préremplies

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec bouchon piston (halobutyle) et tip- cap (halobutyle), sans aiguille.

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec bouchon piston (halobutyle) et tip- cap (halobutyle), avec 1 aiguille séparée.

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec bouchon piston (halobutyle) et tip- cap (halobutyle), avec 2 aiguilles séparées.

Boîtes de 1 ou 10 seringues préremplies avec ou sans aiguille.

Boîtes de 50 seringues préremplies sans aiguille.

Conditionnement multiple de 50 (5 boîtes de 10) seringues préremplies sans aiguille.

Hexyon en flacons

0,5 mL de suspension en flacon (verre de type I) avec bouchon (halobutyle).

Boîte de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 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 une 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.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Pasteur Europe, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hexyon en seringues préremplies

EU/1/13/829/002

EU/1/13/829/003

EU/1/13/829/004
EU/1/13/829/005
EU/1/13/829/006
EU/1/13/829/007
EU/1/13/829/008
EU/1/13/829/009

Hexyon en flacons
EU/1/13/829/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 17 Avril 2013
Date du dernier renouvellement : 08 Janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>