

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexacima suspension injectable en seringue préremplie
Hexacima 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
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{2,3}
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁴	
Type 1 (Mahoney)	40 Unités d'antigène D ⁵
Type 2 (MEF-1)	8 Unités d'antigène D ⁵
Type 3 (Saukett)	32 Unités d'antigène D ⁵
Antigène de surface de l'hépatite B ⁶	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 Limite inférieure de confiance (p= 0,95)

³ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁴ Produit sur cellules Vero

⁵ Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée

⁶ 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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Hexacima est une suspension blanchâtre, trouble.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hexacima (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 deux doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou trois 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, Hexacima peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de six 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.

Lorsqu'une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, le schéma séquentiel hexavalent/pentavalent/hexavalent avec Hexacima et un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être utilisé pour la primovaccination chez le nourrisson conformément aux recommandations officielles.

Rappel :

Après une primovaccination en 2 doses avec Hexacima, une dose de rappel doit être administrée.
Après une primovaccination en 3 doses avec Hexacima, 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. Hexacima peut être utilisé pour la dose de rappel.

Après un schéma à 3 doses avec Hexacima 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 poliomyélitique doit être administrée. Hexacima 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, Hexacima ou un vaccin pentavalent D-T-Polio-Ca/Hib peut être administré comme rappel.

Hexacima 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'Hexacima 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

Hexacima 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 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration d'Hexacima.

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'Hexacima ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.

La vaccination par Hexacima 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

Hexacima 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.

Hexacima 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.

Hexacima 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 Hexacima 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 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 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures, 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 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'Hexacima. 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 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 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

Il n'y a pas de donnée disponible chez les prématurés. 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 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.

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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données sur l'administration concomitante d'Hexacima avec un vaccin pneumococcique polysidique 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'Hexacima 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'Hexacima 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'Hexacima 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

Hexacima 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

a- Résumé du profil de tolérance

Au cours des études cliniques conduites chez des personnes ayant reçu Hexacima, 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'Hexacima 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*
	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	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 coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.

d- Evénements indésirables potentiels (c'est-à-dire qui ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants d'Hexacima, mais pas directement avec Hexacima)

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 **le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)**.

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'Hexacima 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'Hexacima

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-diphthérique (≥ 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* un mois après la vaccination de rappel avec Hexacima

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‡‡) (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 (≥ 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 Hexacima (N=148) à 2, 4, 6 mois. Les réponses immunitaires aux antigènes PRP, PT et FHA un mois après 2 doses administrées à 2 et 4 mois étaient similaires à celles observées un mois après 2 doses de primovaccination administrées à 3 et 5 mois : des titres anti-PRP $\geq 0,15\mu\text{g}$ 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 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).

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 primovaccination consistant en une dose d'hépatite B à la naissance suivie de 3 doses d'Hexacima à l'âge de 2, 4, et 6 mois et pas de rappel : 49,3% des enfants vaccinés avaient des titres d'anticorps ≥ 10 mUI/ml et la moyenne géométrique des titres était de 13,3 (95% IC : 8,82 – 20,0) mUI/ml.

La mémoire immunitaire contre l'hépatite B a été démontrée par la présence d'une réponse anamnétique 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) mUI/ml après la vaccination.

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

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 (≥ 0,01 UI/ml)	98,2	97	100
(≥ 0,1 UI/ml)	75,3	64,4	57,2
Anti-tétanique (≥ 0,01 UI/ml)	100	100	100
(≥ 0,1 UI/ml)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT ^e (≥ 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 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio type 3 (≥ 8 (1/dilution))	NA ^d	NA ^d	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

Efficacité vaccinale et efficacité sur le terrain contre la coqueluche

L'efficacité vaccinale des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Hexacima 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 Hexacima 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 DTPCa/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'Hexacima) 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 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

3 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, Hexacima 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

Hexacima 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.

Hexacima 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

Hexacima 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.

Hexacima 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, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, France

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

Hexacima en seringues préremplies

EU/1/13/828/002

EU/1/13/828/003
EU/1/13/828/004
EU/1/13/828/005
EU/1/13/828/006
EU/1/13/828/007

Hexacima en flacons
EU/1/13/828/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

{MM/AAAA}

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Sanofi Pasteur
Calle 8, N° 703 (esquina 5)
Parque Industrial Pilar - (1629)
Provincia de Buenos Aires
Argentina

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi Pasteur
1541 avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy L'Etoile
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le

portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché , ainsi que toute actualisation ultérieure adoptée par le PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque que la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexacima – Etui pour seringue préremplie sans aiguille, avec une aiguille séparée, avec deux aiguilles séparées. Boîte de 1 ou 10.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexacima suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 ml) contient :

- | | |
|---|-----------------------------|
| • Anatoxine diphtérique | ≥ 20 UI |
| • Anatoxine tétanique | ≥ 40 UI |
| • Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> : | |
| Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse | 25/25 µg |
| • Virus poliomyélitique (Inactivé) ² Types 1/2/3 | 40/8/32 Unités d'antigène D |
| • Antigène de surface de l'hépatite B ² | 10 µg |
| • Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b
conjugué à la protéine tétanique | 12 µg
22-36 µg |

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

3. 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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie.

1 seringue préremplie (0,5 ml) sans aiguille

10 seringues préremplies (0,5 ml) sans aiguille

1 seringue préremplie (0,5 ml) avec 1 aiguille

10 seringues préremplies (0,5 ml) avec 10 aiguilles

1 seringue préremplie (0,5 ml) avec 2 aiguilles

10 seringues préremplies (0,5 ml) avec 20 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler
Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/13/828/002
EU/1/13/828/003
EU/1/13/828/004
EU/1/13/828/005
EU/1/13/828/006
EU/1/13/828/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Hexacima – Etui pour flacon. Boîte de 10.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Hexacima suspension injectable

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*haemophilus influenzae* type b, adsorbé

DTCaP-HepB-Hib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose¹ (0,5 ml) contient :

- | | |
|---|-----------------------------|
| • Anatoxine diphtérique | ≥ 20 UI |
| • Anatoxine tétanique | ≥ 40 UI |
| • Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> : | |
| Anatoxine pertussique/Hémagglutinine filamenteuse | 25/25 µg |
| • Virus poliomyélitique (Inactivé) ² Types 1/2/3 | 40/8/32 Unités d'antigène D |
| • Antigène de surface de l'hépatite B ² | 10 µg |
| • Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b
conjugué à la protéine tétanique | 12 µg
22-36 µg |

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

3. 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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

10 flacons (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/13/828/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette –Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hexacima suspension injectable
DTCaP-HepB-Hib
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

Sanofi Pasteur

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette –Flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Hexacima suspension injectable
DTCaP-HepB-Hib
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

Sanofi Pasteur

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Hexacima suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

Veillez lire attentivement cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Hexacima et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexacima ne soit administré à votre enfant
3. Comment utiliser Hexacima
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hexacima
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Hexacima et dans quel cas est-il utilisé ?

Hexacima (DTCaP-HB-Hib) est un vaccin utilisé pour se protéger contre les maladies infectieuses.

Hexacima contribue à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à *Haemophilus influenzae* type b. Hexacima peut être donné aux enfants dès l'âge de six semaines.

Le vaccin agit de manière à ce que le corps développe sa propre protection (anticorps) contre les bactéries et virus responsables des maladies suivantes :

- La diphtérie, maladie infectieuse qui commence généralement par toucher la gorge, provoquant des douleurs et un gonflement pouvant entraîner une suffocation. La bactérie responsable de la maladie produit également une toxine (poison) pouvant endommager le cœur, les reins et les nerfs.
- Le tétanos, généralement causé par la pénétration de la bactérie du tétanos par une plaie profonde. La bactérie produit une toxine (poison) qui provoque des spasmes musculaires entraînant une incapacité à respirer et un risque de suffocation.
- La coqueluche est une maladie hautement infectieuse qui touche les voies respiratoires. Elle provoque une toux sévère susceptible de provoquer des difficultés à respirer. Cette toux ressemble au bruit que fait le coq lorsqu'il chante. La toux peut persister pendant un à deux mois, voire plus longtemps. La coqueluche peut aussi provoquer des infections des oreilles, des infections des bronches (bronchite) qui peuvent durer longtemps, des infections pulmonaires (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même le décès.
- L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie (une inflammation). Chez certaines personnes, le virus peut subsister dans le corps pendant longtemps et il peut finir par entraîner de graves problèmes de foie, y compris un cancer du foie. La poliomyélite (souvent appelée polio), causée par des virus qui affectent les nerfs. La poliomyélite peut entraîner la paralysie ou une faiblesse musculaire, le plus souvent des jambes. La paralysie des muscles contrôlant la respiration et la déglutition peut être fatale.

- Les infections à *Haemophilus influenzae* type b (souvent appelé Hib), infections bactériennes graves pouvant entraîner une méningite (inflammation de l'enveloppe externe du cerveau) susceptible d'entraîner des lésions cérébrales, une surdité, une épilepsie ou rendre partiellement aveugle. L'infection peut provoquer une inflammation et un gonflement de la gorge entraînant des difficultés à avaler ou à respirer. L'infection peut toucher d'autres parties du corps comme le sang, les poumons, la peau, les os et les articulations.

Informations importantes concernant la protection conférée

- Hexacima aide à prévenir ces maladies uniquement si elles sont causées par les bactéries ou les virus ciblés par le vaccin. Votre enfant peut attraper des maladies dont les symptômes sont similaires, si elles sont dues à d'autres bactéries ou à d'autres virus.
- Ce vaccin ne contient pas de bactérie vivante ou de virus vivant et ne peut pas provoquer les maladies infectieuses contre lesquelles il protège.
- Ce vaccin ne protège pas contre les infections invasives dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*. Il ne protège pas contre les méningites causées par d'autres micro-organismes.
- Hexacima ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que ceux de l'hépatite A, l'hépatite C, l'hépatite E.
- Étant donné que les symptômes de l'hépatite B se développent lentement, il est possible qu'une infection non détectée soit présente lors de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.
- Comme pour tout autre vaccin, Hexacima ne peut pas garantir la protection de 100 % des enfants vaccinés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexacima ne soit administré à votre enfant ?

Pour être sûr qu'Hexacima convient bien à votre enfant, il est important de dire à votre médecin ou à votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Hexacima si votre enfant :

- a présenté un trouble respiratoire ou un gonflement du visage (réaction anaphylactique) après l'administration d'Hexacima.
- a eu une réaction allergique
 - aux substances actives,
 - à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6,
 - au glutaraldéhyde, au formaldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine B, ces substances étant utilisées pendant le procédé de fabrication.
 - suite à une précédente administration d'Hexacima ou d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou vaccins Hib.
- a souffert d'une réaction grave touchant le cerveau (encéphalopathie) dans les 7 jours suivant une précédente administration d'une dose de vaccin coquelucheux (acellulaire ou à germes entiers).
- a une maladie non contrôlée ou une maladie grave touchant le cerveau (troubles neurologiques non contrôlés) ou souffre d'une épilepsie non contrôlée.

Avertissements et précautions

Avant la vaccination, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si votre enfant :

- présente une température modérée ou élevée ou une maladie aiguë (par ex., fièvre, mal de gorge, toux, rhume ou grippe). Il est possible que la vaccination par Hexacima doive être reportée

- jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux.
- a présenté l'un des événements suivants après l'administration d'un vaccin coquelucheux car la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse devra être évaluée soigneusement :
 - fièvre supérieure ou égale à 40°C dans les 48 heures sans autre cause identifiable.
 - collapsus (malaise brutal avec chute de la pression artérielle) ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie-hyporéactivité (baisse de tonus) dans les 48 heures suivant la vaccination.
 - pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée de trois heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
 - convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.
 - a présenté précédemment un syndrome de Guillain-Barré (inflammation temporaire des nerfs provoquant une douleur, une paralysie et des troubles de la sensibilité) ou une neuropathie du plexus brachial (douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule) après avoir reçu un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique (une forme inactivée de la toxine tétanique). Dans ce cas, la décision d'administrer de nouveau un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique devra être évaluée par votre médecin.
 - suit actuellement un traitement qui supprime son système immunitaire (les défenses naturelles du corps) ou si votre enfant souffre d'une maladie qui affaiblit son système immunitaire. Dans ces cas la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin peut être diminuée. Il est alors habituellement recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Les enfants présentant une immunodéficience de longue durée, telle qu'une infection par le VIH (SIDA) peuvent toutefois recevoir Hexacima même si la protection dont ils bénéficieront peut ne pas être aussi bonne que celle observée chez les enfants dont le système immunitaire est normal.
 - souffre d'une maladie aiguë ou chronique, dont l'insuffisance ou la défaillance rénale chronique (incapacité des reins à fonctionner correctement).
 - souffre d'une maladie du cerveau non diagnostiquée ou d'une épilepsie non contrôlée. Votre médecin évaluera le bénéfice potentiel d'une vaccination.
 - a, après des blessures mineures, des problèmes sanguins provoquant facilement des bleus et des saignements qui durent longtemps. Votre médecin vous dira s'il est souhaitable que votre enfant reçoive Hexacima.

Autres médicaments ou vaccins et Hexacima

Informez votre médecin ou infirmier/ère si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre d'autres médicaments ou vaccins.

Hexacima peut être administré en même temps que d'autres vaccins, tels que les vaccins pneumococciques polysaccharidiques conjugués, vaccins rougeole-oreillons-rubéole, vaccins rotavirus ou les vaccins méningococciques.

Lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins, Hexacima sera administré à des sites d'injections différents.

3. Comment utiliser Hexacima ?

Hexacima sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère formés à l'utilisation des vaccins et équipés pour la prise en charge des cas, peu fréquents, de réaction allergique grave survenant après l'injection (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Hexacima s'administre en injection dans un muscle (voie intramusculaire IM) du haut de la cuisse ou du bras de votre enfant. Le vaccin ne sera jamais administré dans un vaisseau sanguin ou sous la peau.

Le schéma posologique est le suivant :

Première série de vaccinations (primovaccination)

Votre enfant recevra soit deux injections espacées de deux mois, soit trois injections espacées d'un à deux mois (intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque injection). Ce vaccin doit être utilisé

conformément au calendrier de vaccination local.

Injections supplémentaires (rappel)

Après la première série de vaccinations, votre enfant devra recevoir une dose de rappel, conformément à la réglementation locale en vigueur, au moins 6 mois après la dernière dose de la série. Votre médecin vous dira quand cette dose devra être administrée.

Si vous oubliez une dose d'Hexacima

Si votre enfant manque une injection prévue, il est important que vous en discutiez avec votre médecin ou infirmier/ère. Il (elle) décidera du moment auquel la dose manquée doit être administrée. Il est important de suivre les instructions du médecin ou de l'infirmier/ère afin que votre enfant termine sa série d'injections. Dans le cas contraire, il risque de ne pas être complètement protégé contre les maladies.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (réaction anaphylactique)

Si l'un de ces symptômes survient alors que votre enfant a déjà quitté l'endroit où il a reçu son injection, vous devez IMMEDIATEMENT consulter un médecin :

- une difficulté à respirer
- une coloration bleue de la langue ou des lèvres
- une éruption cutanée
- un gonflement du visage ou du cou
- malaise soudain et grave avec une baisse de la pression artérielle entraînant des sensations vertigineuses et perte de conscience, accélération du rythme cardiaque associée à des troubles respiratoires

Lorsque ces signes ou symptômes (signes ou symptômes d'une réaction anaphylactique) surviennent, ils se développent en général rapidement après l'injection et alors que l'enfant se trouve encore au centre médical ou au cabinet du médecin.

Des réactions allergiques graves, bien que rares (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000), peuvent survenir après cette vaccination.

Autres effets indésirables

Si votre enfant présente l'un des effets indésirables décrits ci-dessous, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

- Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
 - perte d'appétit (anorexie)
 - pleurs
 - somnolence
 - vomissements
 - douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection
 - irritabilité
 - fièvre (température de 38°C ou plus)
- Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- pleurs anormaux (pleurs prolongés)
- diarrhée
- durcissement au site d'injection (induration)
- Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
 - réaction allergique
 - boule (nodule) au site d'injection
 - forte fièvre (39,6°C ou plus)
- Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
 - Eruption cutanée
 - Grandes réactions au point d'injection, supérieures à 5 cm, avec un gonflement du membre pouvant s'étendre jusqu'aux articulations de chaque côté du point d'injection. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type rougeur chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent en 3 à 5 jours sans traitement.
 - Convulsions avec ou sans fièvre.
- Effets indésirables très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
 - Périodes pendant lesquelles votre enfant semble être en état de choc ou est pâle, ne réagit pas, (hypotonie ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, EHH).

Effets indésirables potentiels

D'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, ont été rapportés occasionnellement avec d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou des vaccins Hib et non directement avec Hexacima :

- Une inflammation temporaire des nerfs provoquant douleurs, paralysie et troubles de la sensibilité (syndrome de Guillain-Barré) ou une douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule (neuropathie du plexus brachial) ont été rapportés suite à l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
- Une inflammation de plusieurs nerfs provoquant des troubles sensoriels ou une faiblesse dans les membres (polyradiculonévrite), une paralysie faciale, des troubles visuels, une baisse ou une perte soudaine de la vision (névrite optique), une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière (démyélinisation du système nerveux central, sclérose en plaques) ont été rapportés après administration d'un vaccin hépatite B.
- Un gonflement ou une inflammation du cerveau (encéphalopathie/encéphalite).
- Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.
- Gonflement d'un ou des deux pieds ou membres inférieurs, pouvant s'accompagner d'une coloration bleutée de la peau (cyanose), de rougeurs, ou de petites taches de sang sous la peau (purpura transitoire) et de pleurs sévères, survenant généralement après les premières injections (primovaccination) par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît principalement dans les premières heures suivant la vaccination. Les symptômes disparaissent complètement dans les 24 heures sans nécessiter de traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hexacima

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après EXP.
La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hexacima

Les substances actives par dose (0,5 ml)¹ sont :

Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ²
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{2,3}
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁴	
Type 1 (Mahoney)	40 Unités d'antigène D ⁵
Type 2 (MEF-1)	8 Unités d'antigène D ⁵
Type 3 (Saukett)	32 Unités d'antigène D ⁵
Antigène de surface de l'hépatite B ⁶	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Polyribosyl Ribitol Phosphate) conjugué à la protéine tétanique	12 microgrammes 22-36 microgrammes

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

² UI Unité Internationale

³ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁴ Cultivé sur cellules Vero

⁵ Quantité équivalente d'antigènes dans le vaccin

⁶ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

Les autres composants sont:

Phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), et eau pour préparations injectables.

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B.

Qu'est-ce qu'Hexacima et contenu de l'emballage extérieur

Hexacima se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie (0,5 ml).
Hexacima est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies sans aiguille.
Hexacima est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies avec 1 aiguille séparée.
Hexacima est disponible en boîte de 1 ou 10 seringues préremplies avec 2 aiguilles séparées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Une fois agité, l'aspect normal du vaccin est une suspension blanchâtre, trouble.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36

Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38
Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Ατδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

--

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

- Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
- Agiter la seringue préremplie pour homogénéiser le contenu.
- Hexacima ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Hexacima doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antérolatérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le jeune enfant, et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). Ne pas utiliser les voies intradermique ou intraveineuse. Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Notice : information de l'utilisateur

Hexacima suspension injectable

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus influenzae* type b, adsorbé

Veillez lire attentivement cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Hexacima et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexacima ne soit administré à votre enfant
3. Comment utiliser Hexacima
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hexacima
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Hexacima et dans quel cas est-il utilisé ?

Hexacima (DTCaP-HB-Hib) est un vaccin utilisé pour se protéger contre les maladies infectieuses.

Hexacima contribue à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies graves à *Haemophilus influenzae* type b. Hexacima peut être donné aux enfants dès l'âge de six semaines.

Le vaccin agit de manière à ce que le corps développe sa propre protection (anticorps) contre les bactéries et virus responsables des maladies suivantes :

- La diphtérie, maladie infectieuse qui commence généralement par toucher la gorge, provoquant des douleurs et un gonflement pouvant entraîner une suffocation. La bactérie responsable de la maladie produit également une toxine (poison) pouvant endommager le cœur, les reins et les nerfs.
- Le tétanos, généralement causé par la pénétration de la bactérie du tétanos par une plaie profonde. La bactérie produit une toxine (poison) qui provoque des spasmes musculaires entraînant une incapacité à respirer et un risque de suffocation.
- La coqueluche est une maladie hautement infectieuse qui touche les voies respiratoires. Elle provoque une toux sévère susceptible de provoquer des difficultés à respirer. Cette toux ressemble au bruit que fait le coq lorsqu'il chante. La toux peut persister pendant un à deux mois, voire plus longtemps. La coqueluche peut aussi provoquer des infections des oreilles, des infections des bronches (bronchite) qui peuvent durer longtemps, des infections pulmonaires (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même le décès.
- L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie (une inflammation). Chez certaines personnes, le virus peut subsister dans le corps pendant longtemps et il peut finir par entraîner de graves problèmes de foie, y compris un cancer du foie. La poliomyélite (souvent appelée polio), causée par des virus qui affectent les nerfs. La poliomyélite peut entraîner la paralysie ou une faiblesse musculaire, le plus souvent des jambes. La paralysie des muscles contrôlant la respiration et la déglutition peut être fatale.

- Les infections à *Haemophilus influenzae* type b (souvent appelé Hib), infections bactériennes graves pouvant entraîner une méningite (inflammation de l'enveloppe externe du cerveau) susceptible d'entraîner des lésions cérébrales, une surdité, une épilepsie ou rendre partiellement aveugle. L'infection peut provoquer une inflammation et un gonflement de la gorge entraînant des difficultés à avaler ou à respirer. L'infection peut toucher d'autres parties du corps comme le sang, les poumons, la peau, les os et les articulations.

Informations importantes concernant la protection conférée

- Hexacima aide à prévenir ces maladies uniquement si elles sont causées par les bactéries ou les virus ciblés par le vaccin. Votre enfant peut attraper des maladies dont les symptômes sont similaires, si elles sont dues à d'autres bactéries ou à d'autres virus.
- Ce vaccin ne contient pas de bactérie vivante ou de virus vivant et ne peut pas provoquer les maladies infectieuses contre lesquelles il protège.
- Ce vaccin ne protège pas contre les infections invasives dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*. Il ne protège pas contre les méningites causées par d'autres micro-organismes.
- Hexacima ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que ceux de l'hépatite A, l'hépatite C, l'hépatite E.
- Étant donné que les symptômes de l'hépatite B se développent lentement, il est possible qu'une infection non détectée soit présente lors de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.
- Comme pour tout autre vaccin, Hexacima ne peut pas garantir la protection de 100 % des enfants vaccinés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Hexacima ne soit administré à votre enfant ?

Pour être sûr qu'Hexacima convient bien à votre enfant, il est important de dire à votre médecin ou à votre infirmier/ère si l'un des cas ci-dessous s'applique à votre enfant. S'il y a quoi que ce soit que vous ne comprenez pas, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère de vous l'expliquer.

N'utilisez jamais Hexacima si votre enfant :

- a présenté un trouble respiratoire ou un gonflement du visage (réaction anaphylactique) après l'administration d'Hexacima.
- a eu une réaction allergique
 - aux substances actives,
 - à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6,
 - au glutaraldéhyde, au formaldéhyde, à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine B, ces substances étant utilisées pendant le procédé de fabrication.
 - suite à une précédente administration d'Hexacima ou d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou vaccins Hib.
- a souffert d'une réaction grave touchant le cerveau (encéphalopathie) dans les 7 jours suivant une précédente administration d'une dose de vaccin coquelucheux (acellulaire ou à germes entiers).
- a une maladie non contrôlée ou une maladie grave touchant le cerveau (troubles neurologiques non contrôlés) ou souffre d'une épilepsie non contrôlée.

Avertissements et précautions

Avant la vaccination, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère si votre enfant :

- présente une température modérée ou élevée ou une maladie aiguë (par ex., fièvre, mal de gorge, toux, rhume ou grippe). Il est possible que la vaccination par Hexacima doive être reportée

- jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux.
- a présenté l'un des événements suivants après l'administration d'un vaccin coquelucheux car la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse devra être évaluée soigneusement :
 - fièvre supérieure ou égale à 40°C dans les 48 heures sans autre cause identifiable.
 - collapsus (malaise brutal avec chute de la pression artérielle) ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie-hyporéactivité (baisse de tonus) dans les 48 heures suivant la vaccination.
 - pleurs persistants, inconsolables, pendant une durée de trois heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination.
 - convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.
 - a présenté précédemment un syndrome de Guillain-Barré (inflammation temporaire des nerfs provoquant une douleur, une paralysie et des troubles de la sensibilité) ou une neuropathie du plexus brachial (douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule) après avoir reçu un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique (une forme inactivée de la toxine tétanique). Dans ce cas, la décision d'administrer de nouveau un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique devra être évaluée par votre médecin.
 - suit actuellement un traitement qui supprime son système immunitaire (les défenses naturelles du corps) ou si votre enfant souffre d'une maladie qui affaiblit son système immunitaire. Dans ces cas la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin peut être diminuée. Il est alors habituellement recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Les enfants présentant une immunodéficience de longue durée, telle qu'une infection par le VIH (SIDA) peuvent toutefois recevoir Hexacima même si la protection dont ils bénéficieront peut ne pas être aussi bonne que celle observée chez les enfants dont le système immunitaire est normal.
 - souffre d'une maladie aiguë ou chronique, dont l'insuffisance ou la défaillance rénale chronique (incapacité des reins à fonctionner correctement).
 - souffre d'une maladie du cerveau non diagnostiquée ou d'une épilepsie non contrôlée. Votre médecin évaluera le bénéfice potentiel d'une vaccination.
 - a, après des blessures mineures, des problèmes sanguins provoquant facilement des bleus et des saignements qui durent longtemps. Votre médecin vous dira s'il est souhaitable que votre enfant reçoive Hexacima.

Autres médicaments ou vaccins et Hexacima

Informez votre médecin ou infirmier/ère si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre d'autres médicaments ou vaccins.

Hexacima peut être administré en même temps que d'autres vaccins, tels que les vaccins pneumococciques polysaccharidiques conjugués, vaccins rougeole-oreillons-rubéole, vaccins rotavirus ou les vaccins méningococciques.

Lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins, Hexacima sera administré à des sites d'injections différents.

3. Comment utiliser Hexacima ?

Hexacima sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère formés à l'utilisation des vaccins et équipés pour la prise en charge des cas, peu fréquents, de réaction allergique grave survenant après l'injection (voir rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Hexacima s'administre en injection dans un muscle (voie intramusculaire IM) du haut de la cuisse ou du bras de votre enfant. Le vaccin ne sera jamais administré dans un vaisseau sanguin ou sous la peau.

Le schéma posologique est le suivant :

Première série de vaccinations (primovaccination)

Votre enfant recevra soit deux injections espacées de deux mois, soit trois injections espacées d'un à deux mois (intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque injection). Ce vaccin doit être utilisé

conformément au calendrier de vaccination local.

Injections supplémentaires (rappel)

Après la première série de vaccinations, votre enfant devra recevoir une dose de rappel, conformément à la réglementation locale en vigueur, au moins 6 mois après la dernière dose de la série. Votre médecin vous dira quand cette dose devra être administrée.

Si vous oubliez une dose d'Hexacima

Si votre enfant manque une injection prévue, il est important que vous en discutiez avec votre médecin ou infirmier/ère. Il (elle) décidera du moment auquel la dose manquée doit être administrée. Il est important de suivre les instructions du médecin ou de l'infirmier/ère afin que votre enfant termine sa série d'injections. Dans le cas contraire, il risque de ne pas être complètement protégé contre les maladies.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves (réaction anaphylactique)

Si l'un de ces symptômes survient alors que votre enfant a déjà quitté l'endroit où il a reçu son injection, vous devez IMMEDIATEMENT consulter un médecin :

- une difficulté à respirer
- une coloration bleue de la langue ou des lèvres
- une éruption cutanée
- un gonflement du visage ou du cou
- malaise soudain et grave avec une baisse de la pression artérielle entraînant des sensations vertigineuses et perte de conscience, accélération du rythme cardiaque associée à des troubles respiratoires

Lorsque ces signes ou symptômes (signes ou symptômes d'une réaction anaphylactique) surviennent, ils se développent en général rapidement après l'injection et alors que l'enfant se trouve encore au centre médical ou au cabinet du médecin.

Des réactions allergiques graves, bien que rares (touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000), peuvent survenir après cette vaccination.

Autres effets indésirables

Si votre enfant présente l'un des effets indésirables décrits ci-dessous, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

- Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
 - perte d'appétit (anorexie)
 - pleurs
 - somnolence
 - vomissements
 - douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection
 - irritabilité
 - fièvre (température de 38°C ou plus)

- Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
 - pleurs anormaux (pleurs prolongés)
 - diarrhée
 - durcissement au site d'injection (induration)
- Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
 - réaction allergique
 - boule (nodule) au site d'injection
 - forte fièvre (39,6°C ou plus)
- Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
 - Eruption cutanée
 - Grandes réactions au point d'injection, supérieures à 5 cm, avec un gonflement du membre pouvant s'étendre jusqu'aux articulations de chaque côté du point d'injection. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type rougeur chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent en 3 à 5 jours sans traitement.
 - Convulsions avec ou sans fièvre
- Effets indésirables très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
 - Périodes pendant lesquelles votre enfant semble être en état de choc ou est pâle, ne réagit pas, (hypotonie ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, EHH).

Effets indésirables potentiels

D'autres effets indésirables, non mentionnés ci-dessus, ont été rapportés occasionnellement avec d'autres vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B ou des vaccins Hib et non directement avec Hexacima :

- Une inflammation temporaire des nerfs provoquant douleurs, paralysie et troubles de la sensibilité (syndrome de Guillain-Barré) ou une douleur sévère et réduction de la mobilité du bras et de l'épaule (neuropathie du plexus brachial) ont été rapportés suite à l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique.
- Une inflammation de plusieurs nerfs provoquant des troubles sensoriels ou une faiblesse dans les membres (polyradiculonévrite), une paralysie faciale, des troubles visuels, une baisse ou une perte soudaine de la vision (névrite optique), une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière (démýélinisation du système nerveux central, sclérose en plaques) ont été rapportés après administration d'un vaccin hépatite B.
- Un gonflement ou une inflammation du cerveau (encéphalopathie/encéphalite).
- Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.
- Gonflement d'un ou des deux pieds ou membres inférieurs, pouvant s'accompagner d'une coloration bleutée de la peau (cyanose), de rougeurs, ou de petites taches de sang sous la peau (purpura transitoire) et de pleurs sévères, survenant généralement après les premières injections (primovaccination) par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît principalement dans les premières heures suivant la vaccination. Les symptômes disparaissent complètement dans les 24 heures sans nécessiter de traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hexacima

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après EXP.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le vaccin dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hexacima

Les substances actives par dose (0,5 ml)¹ sont :

Anatoxine diphtérique	pas moins de 20 UI ²
Anatoxine tétanique	pas moins de 40 UI ^{2,3}
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁴	
Type 1 (Mahoney)	40 Unités d'antigène D ⁵
Type 2 (MEF-1)	8 Unités d'antigène D ⁵
Type 3 (Saukett)	32 Unités d'antigène D ⁵
Antigène de surface de l'hépatite B ⁶	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Polyribosyl Ribitol Phosphate)	12 microgrammes
conjugué à la protéine tétanique	22-36 microgrammes

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

² UI Unité Internationale

³ Ou activité équivalente déterminée par une évaluation de l'immunogénicité

⁴ Cultivé sur cellules Vero

⁵ Quantité équivalente d'antigènes dans le vaccin

⁶ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

Les autres composants sont:

Phosphate disodique, phosphate monopotassique, trométamol, saccharose, acides aminés essentiels dont la L-phénylalanine, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), et eau pour préparations injectables.

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B.

Qu'est-ce qu'Hexacima et contenu de l'emballage extérieur

Hexacima se présente sous forme de suspension injectable en flacon (0,5 ml).

Hexacima est disponible en boîte de 10 flacons.

Une fois agité, l'aspect normal du vaccin est une suspension blanchâtre, trouble.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Sanofi Pasteur, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

Sanofi Pasteur, Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/ Belgique /Belgien Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00	Lietuva Sanofi – Aventis Lietuva, UAB Tel.: +370 5 2730967
България Sanofi Bulgaria EOOD Тел.: +359 2 970 53 00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Belgium tel.: +32 2 710.54.00
Česká republika Sanofi Pasteur divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o. Tel: +420 233 086 111	Magyarország sanofi-aventis zrt Tel.: +36 1 505 0055
Danmark Sanofi A/S Tel: +45 4516 7000	Malta Cherubino Ltd Tel.: +356 21 343270
Deutschland Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Tel.: 0800 54 54 010 Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130	Nederland sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000
Eesti Sanofi-Aventis Estonia OÜ Tel.: +372 627 3488	Norge Sanofi-aventis Norge AS Tel: + 47 67 10 71 00
Ελλάδα BIANEE A.E. Τηλ: +30.210.8009111	Österreich Sanofi-Aventis GmbH Tel: +43 (1) 80185-0.
España sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00	Polska Sanofi Pasteur Sp. z o.o. Tel.: +48 22 280 05 00
France Sanofi Pasteur Europe Tél: 0800 42 43 46 Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23	Portugal Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 35 89 400
Hrvatska sanofi-aventis Croatia d.o.o Tel.: +385 1 6003 400	România Sanofi Romania SRL Tel.: +40(21) 317 31 36
Ireland sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI Tel: + 353 (0) 1 4035 600	Slovenija ALPE s.p. Tel.: +386 (0)1 432 62 38

Ísland Vistor Tel : +354 535 7000	Slovenská republika sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o. divízia vakcín Sanofi Pasteur Tel.: +421 2 33 100 100
Italia Sanofi S.p.A. Tel: 800536389 Tel dall'estero: +39 02 39394983	Suomi/Finland Sanofi Oy Tel: +358 (0) 201 200 300
Κύπρος Γ. Α. Σταμάτης & Σια Λτδ. Τηλ.: +357 – 22 76 62 76	Sverige Sanofi AB Tel: +46 8-634 50 00
Latvija Sanofi Aventis Latvia SIA Vakcīnu nodaļa Tel.: +371 67114978	United Kingdom Sanofi Tel: +44 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

--

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

- Agiter le flacon pour homogénéiser le contenu.
- Prélever une dose de 0,5 ml en utilisant une seringue pour injections.
- Hexacima ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Hexacima doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antérolatérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le jeune enfant, et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). Ne pas utiliser les voies intradermique ou intraveineuse. Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.