

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Infanrix hexa, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie.
Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Anatoxine diphtérique ¹	≥30 Unités Internationales (UI)
Anatoxine tétanique ¹	≥40 Unités Internationales (UI)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique ¹	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse ¹	25 microgrammes
Pertactine ¹	8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{2,3}	10 microgrammes
Virus de la poliomyélite (inactivés)	
Type 1 (souche Mahoney) ⁴	40 unités antigène D
Type 2 (souche MEF-1) ⁴	8 unités antigène D
Type 3 (souche Saukett) ⁴	32 unités antigène D
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (phosphate de polyribosylribitol) ³	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

¹adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺

²produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant

³adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,32 milligrammes Al³⁺

⁴produit sur des cellules VERO

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie.

Le composant diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite B, poliomyélitique inactivé (DTCa-HepB-P) se présente sous forme d'une suspension blanche trouble.

Le composant lyophilisé *Haemophilus influenzae* type b (Hib) est une poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infanrix hexa est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination :

Le schéma de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 ml (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) ou 2 doses (tels que 3, 5 mois). Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose.

Le schéma recommandé dans le cadre du “programme élargi de vaccination” (à l'âge de 6, 10, 14 semaines) ne peut être utilisé que si une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance.

Les recommandations nationales en vigueur pour la prophylaxie de l'hépatite B doivent être maintenues.

Lorsqu'une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance, Infanrix hexa peut être utilisé en remplacement de doses supplémentaires de vaccin contre l'hépatite B dès l'âge de six semaines. Si une seconde dose du vaccin contre l'hépatite B est nécessaire avant cet âge, un vaccin monovalent contre l'hépatite B doit être utilisé.

Rappel :

Après une vaccination par 2 doses (à 3 et 5 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.

Après une vaccination par 3 doses (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois.

Les doses de rappel doivent être administrées en se basant sur les recommandations locales officielles mais au minimum une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. Infanrix hexa peut être utilisé en tant que rappel si sa composition est conforme aux recommandations locales officielles.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Infanrix hexa chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies. Pas de donnée disponible.

Mode d'administration

Infanrix hexa doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients ou à la néomycine et à la polymyxine.

Hypersensibilité suite à une précédente administration d'un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, de l'hépatite B, poliomyélitique ou de l'*Haemophilus influenzae* de type b

Infanrix hexa est contre-indiqué chez les nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Infanrix hexa doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les évènements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;
- Cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par Infanrix hexa ou de la reporter, chez un nourrisson ou un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Infanrix hexa doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Infanrix hexa ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Infanrix hexa ne protège pas contre des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'*Haemophilus influenzae* type b. Cependant, il est probable que ce vaccin protège aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causé par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1.).

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions ou de syndrome de mort subite du nourrisson ne sont pas des contre-indications à l'utilisation d'Infanrix hexa. Les sujets vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillés avec attention en raison de la survenue possible de ce type d'évènements indésirables dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.

L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé), le médecin doit tenir compte du fait que les données cliniques ont montré un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre inférieure ou égale à 39°C) et transitoires (cf. rubrique 4.8).

Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations locales.

Des données limitées chez 169 prématurés indiquent qu'Infanrix hexa peut leur être administré. Cependant, une réponse immunitaire plus faible peut être observée, et le niveau de protection clinique demeure inconnu.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h 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.

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

Les données sur l'efficacité et la tolérance d'Infanrix hexa administré simultanément au vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Les données sur l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé) n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes lors d'un schéma de primovaccination à 3 doses.

Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Infanrix hexa n'étant pas destiné à l'adulte, les données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme durant la grossesse ou l'allaitement, et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.

Comme cela a été observé avec les vaccins DTCa et les vaccins combinés contenant les valences DTCa, une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après rappel avec Infanrix hexa par rapport à la primovaccination.

- Essais cliniques relatifs à la co-administration

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu Infanrix hexa et Prevenar de façon concomitante, comme doses de rappel (4^{ème} dose), une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 43,4 % des enfants ayant reçu Prevenar et Infanrix hexa simultanément comparée à 30,5 % chez ceux ayant reçu le vaccin hexavalent seul. Une fièvre supérieure à $39,5^{\circ}\text{C}$ a été observée respectivement chez 2,6 % et

1,5 % des enfants recevant Infanrix hexa avec ou sans Prevenar (voir rubrique 4.4.). L'incidence de la fièvre suite à l'administration concomitante des 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel.

- Résumé tabulé des effets indésirables (essais cliniques) :

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences par dose sont définies comme suit :

Très fréquent : ($\geq 1/10$)

Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)

Rare : ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)

Très rare : ($< 1/10\ 000$)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : perte d'appétit

Affections psychiatriques :

Très fréquent : cris inhabituels, irritabilité, agitation

Fréquent : nervosité

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence

Très rare : convulsions (avec ou sans fièvre)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : toux

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : éruption cutanée

Très rare : dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gonflement localisé au site d'injection (≤ 50 mm), fatigue, douleur, rougeur,

Fréquent : fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection (> 50 mm)*

Peu fréquent : gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente*

- Surveillance post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Lymphadénopathie

Affections du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire), réactions allergiques (incluant prurit)

Affections du système nerveux :

Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Apnée [voir rubrique 4.4. pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Angioedème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Gonflement du membre vacciné dans sa totalité*: réactions de gonflement étendu, nodule au site d'injection, vésicules au site d'injection

*Les enfants primovaccinés avec un vaccin coquelucheux acellulaire développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après administration d'une dose de rappel comparés à ceux primovaccinés avec un vaccin coquelucheux à germes entiers. Cette réaction disparaît en moyenne en 4 jours.

- Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :

Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : paralysie, neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.

Une thrombocytopénie a été rapportée avec les vaccins contre l'hépatite B.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : vaccins combinés viraux et bactériens, code ATC J07CA09

Les résultats obtenus dans les études cliniques pour chacune des valences sont résumés dans les tableaux ci-après :

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq au seuil défini un mois après primovaccination avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Deux doses		Trois doses		
	3-5 mois	2-3-4 mois	2-4-6 mois	3-4-5 mois	6-10-14 semaines
	N= 530	N= 196	N= 1693	N= 1055	N= 265
	%	%	%	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
Anti-toxine pertussique (5 U.EL/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6

Anti-hémagglutinine filamenteuse (5 U.EL/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-pertactine (5 U.EL/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = nombre de sujets

* dans un sous-groupe de nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin hépatite B à la naissance, 77,7% des sujets avaient un titre en anticorps anti-HBs \geq 10 mUI/ml

† seuil considéré comme indicateur de protection

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq au seuil défini un mois après la vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Vaccination de rappel à l'âge de 11 mois après primovaccination à 3 et 5 mois N=532	Vaccination de rappel durant la seconde année de vie après primovaccination en 3 doses N= 2009
	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL/ml)	99,2	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	98,9	98,4
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	99,8	99,9
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	99,4	99,9
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	99,2	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = nombre de sujets

† seuil considéré comme indicateur de protection

La réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux suite à l'administration d'Infanrix hexa étant équivalente à celle d'Infanrix, il est attendu que l'efficacité protectrice des deux vaccins soit équivalente.

L'efficacité protectrice du composant coquelucheux d'Infanrix telle que définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique) a été démontrée dans :

- une étude prospective en aveugle menée en Allemagne chez des sujets exposés dans leur entourage (schéma 3, 4, 5 mois). D'après les données recueillies à partir de sujets exposés dans l'entourage d'un cas index de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin a été de 88,7 %.
- dans une étude d'efficacité menée sous l'égide du NIH en Italie (schéma 2, 4, 6 mois), l'efficacité du vaccin a été de 84 %. Dans un suivi de cette cohorte, l'efficacité a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin du schéma de primovaccination sans l'administration d'une dose de rappel de vaccin coquelucheux.

Les résultats de suivi à long terme en Suède démontrent que les vaccins coquelucheux acellulaires sont efficaces chez les jeunes enfants, lorsqu'ils sont administrés selon le schéma de primovaccination à 3 et 5 mois, avec une dose de rappel à l'âge de 12 mois environ. Cependant, les données indiquent que la protection contre la coqueluche pourrait diminuer à l'âge de 7-8 ans avec ce schéma 3-5-12 mois. Ceci suggère qu'une seconde dose de rappel de vaccin coquelucheux est conseillée chez les enfants âgés de 5 à 7 ans préalablement vaccinés avec ce schéma particulier.

Il a été démontré que les anticorps protecteurs contre l'hépatite B persistent au minimum 3,5 ans chez plus de 90% des enfants ayant reçu quatre doses d'Infanrix hexa. Les taux d'anticorps n'étaient pas différents de ceux observés dans une cohorte parallèle ayant reçu 4 doses de vaccin monovalent hépatite B.

L'efficacité du composé Hib de Infanrix hexa a été étudiée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne. Après un suivi de 7 ans l'efficacité de la valence Hib de deux vaccins hexavalents, dont l'un était Infanrix hexa, a été de 89,6 % pour un schéma de primovaccination complet et de 100 % pour un schéma complet de primovaccination et une dose de rappel (indépendamment du vaccin Hib utilisé pour la primovaccination)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de sécurité, toxicologie spécifique, toxicologie par administration répétée et compatibilité des composants n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre Hib:

Lactose anhydre,

Suspension DTCa-HeB-P:

Chlorure de sodium (NaCl),

Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines

Eau pour préparations injectables.

Pour les adjuvants, voir rubrique 2

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à +21°C, après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle).

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon piston (butyle).

Boîtes de 1, 10, 20 et 50, avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Durant la conservation, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé dans la seringue préremplie contenant la suspension DTCa-HepB-P. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

La seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène.

La suspension DTCa-HepB-P doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou un aspect physique anormal. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre Hib. Après l'ajout de la suspension DTCa-HepB-P à la poudre Hib, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Ceci est normal et ne diminue pas l'effet du vaccin. Dans les autres cas, jeter le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/003
EU/1/00/152/004
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/007
EU/1/00/152/008

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

Date de la première autorisation: 23 octobre 2000
Date du dernier renouvellement: 23 octobre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Infanrix hexa, poudre et suspension pour suspension injectable.

Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Anatoxine diphtérique ¹	≥30 Unités Internationales (UI)
Anatoxine tétanique ¹	≥40 Unités Internationales (UI)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique ¹	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse ¹	25 microgrammes
Pertactine ¹	8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{2,3}	10 microgrammes
Virus de la poliomyélite (inactivés)	
Type 1 (souche Mahoney) ⁴	40 unités antigène D
Type 2 (souche MEF-1) ⁴	8 unités antigène D
Type 3 (souche Saukett) ⁴	32 unités antigène D
Polyside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (phosphate de polyribosylribitol) ³	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

¹adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,5 milligrammes Al³⁺

²produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant

³adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,32 milligrammes Al³⁺

⁴produit sur des cellules VERO

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et suspension pour suspension injectable.

Le composant diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite B, poliomyélitique inactivé (DTCa-HepB-P) se présente sous forme d'une suspension blanche trouble.

Le composant lyophilisé *Haemophilus influenzae* type b (Hib) est une poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infanrix hexa est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination :

Le schéma de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 ml (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) ou 2 doses (tels que 3, 5 mois). Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose.

Le schéma recommandé dans le cadre du “programme élargi de vaccination” (à l'âge de 6, 10, 14 semaines) ne peut être utilisé que si une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance.

Les recommandations nationales en vigueur pour la prophylaxie de l'hépatite B doivent être maintenues.

Lorsqu'une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance, Infanrix hexa peut être utilisé en remplacement de doses supplémentaires de vaccin contre l'hépatite B dès l'âge de six semaines. Si une seconde dose du vaccin contre l'hépatite B est nécessaire avant cet âge, un vaccin monovalent contre l'hépatite B doit être utilisé.

Rappel :

Après une vaccination par 2 doses (à 3 et 5 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.

Après une vaccination par 3 doses (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois.

Les doses de rappel doivent être administrées en se basant sur les recommandations locales officielles mais au minimum une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. Infanrix hexa peut être utilisé en tant que rappel si sa composition est conforme aux recommandations locales officielles.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Infanrix hexa chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies. Pas de donnée disponible.

Mode d'administration

Infanrix hexa doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients ou à la néomycine et à la polymyxine.

Hypersensibilité suite à une précédente administration d'un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, de l'hépatite B, poliomyélitique ou de l'*Haemophilus influenzae* de type b

Infanrix hexa est contre-indiqué chez les nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Infanrix hexa doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les évènements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- Fièvre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;
- Cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par Infanrix hexa ou de la reporter, chez un nourrisson ou un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Infanrix hexa doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Infanrix hexa ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Infanrix hexa ne protège pas contre des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'*Haemophilus influenzae* type b. Cependant, il est probable que ce vaccin protège aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causé par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1.).

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions ou de syndrome de mort subite du nourrisson ne sont pas des contre-indications à l'utilisation d'Infanrix hexa. Les sujets vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillés avec attention en raison de la survenue possible de ce type d'évènements indésirables dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.

L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé), le médecin doit tenir compte du fait que les données cliniques ont montré un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre inférieure ou égale à 39°C) et transitoires (cf. rubrique 4.8).

Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations locales.

Des données limitées chez 169 prématurés indiquent qu'Infanrix hexa peut leur être administré. Cependant, une réponse immunitaire plus faible peut être observée, et le niveau de protection clinique demeure inconnu.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h 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.

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

Les données sur l'efficacité et la tolérance d'Infanrix hexa administré simultanément au vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Les données sur l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé) n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes lors d'un schéma de primovaccination à 3 doses.

Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Infanrix hexa n'étant pas destiné à l'adulte, les données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme durant la grossesse ou l'allaitement, et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.

Comme cela a été observé avec les vaccins DTCa et les vaccins combinés contenant les valences DTCa, une augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapportée après rappel avec Infanrix hexa par rapport à la primovaccination.

- Essais cliniques relatifs à la co-administration

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu Infanrix hexa et Prevenar de façon concomitante, comme doses de rappel (4^{ème} dose), une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 43,4 % des enfants ayant reçu Prevenar et Infanrix hexa simultanément comparée à 30,5 % chez ceux ayant reçu le vaccin hexavalent seul. Une fièvre supérieure à $39,5^{\circ}\text{C}$ a été observée respectivement chez 2,6 % et

1,5 % des enfants recevant Infanrix hexa avec ou sans Prevenar (voir rubrique 4.4.). L'incidence de la fièvre suite à l'administration concomitante des 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel.

- Résumé tabulé des effets indésirables (essais cliniques) :

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences par dose sont définies comme suit :

Très fréquent : ($\geq 1/10$)
Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)
Rare : ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)
Très rare : ($\leq 1/10\ 000$)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : perte d'appétit

Affections psychiatriques :

Très fréquent : cris inhabituels, irritabilité, agitation
Fréquent : nervosité

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence
Très rare : convulsions (avec ou sans fièvre)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : toux

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : éruption cutanée
Très rare : dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gonflement localisé au site d'injection (≤ 50 mm), fatigue, douleur, rougeur,
Fréquent : fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection (> 50 mm)*
Peu fréquent : gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente*

- Surveillance post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Lymphadénopathie

Affections du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire), réactions allergiques (incluant prurit)

Affections du système nerveux :

Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Apnée [voir rubrique 4.4. pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Angioedème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Gonflement du membre vacciné dans sa totalité*: réactions de gonflement étendu, nodule au site d'injection, vésicules au site d'injection

*Les enfants primovaccinés avec un vaccin coquelucheux acellulaire développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après administration d'une dose de rappel comparés à ceux primovaccinés avec un vaccin coquelucheux à germes entiers. Cette réaction disparaît en moyenne en 4 jours.

- Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :

Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : paralysie, neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.

Une thrombocytopénie a été rapportée avec les vaccins contre l'hépatite B.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : vaccins combinés viraux et bactériens, code ATC J07CA09

Les résultats obtenus dans les études cliniques pour chacune des valences sont résumés dans les tableaux ci-après :

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq au seuil défini un mois après primovaccination avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Deux doses	Trois doses			
	3-5 mois	2-3-4 mois	2-4-6 mois	3-4-5 mois	6-10-14 semaines
	N= 530	N= 196	N= 1693	N= 1055	N= 265
	%	%	%	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
Anti-toxine pertussique (5 U.EL/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6

Anti-hémagglutinine filamenteuse (5 U.EL/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-pertactine (5 U.EL/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = nombre de sujets

* dans un sous-groupe de nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin hépatite B à la naissance, 77,7% des sujets avaient un titre en anticorps anti-HBs \geq 10 mUI/ml

† seuil considéré comme indicateur de protection

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq au seuil défini un mois après la vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Vaccination de rappel à l'âge de 11 mois après primovaccination à 3 et 5 mois N=532	Vaccination de rappel durant la seconde année de vie après primovaccination en 3 doses N= 2009
	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL/ml)	99,2	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	98,9	98,4
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	99,8	99,9
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	99,4	99,9
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	99,2	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = nombre de sujets

† seuil considéré comme indicateur de protection

La réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux suite à l'administration d'Infanrix hexa étant équivalente à celle d'Infanrix, il est attendu que l'efficacité protectrice des deux vaccins soit équivalente.

L'efficacité protectrice du composant coquelucheux d'Infanrix telle que définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique) a été démontrée dans :

- une étude prospective en aveugle menée en Allemagne chez des sujets exposés dans leur entourage (schéma 3, 4, 5 mois). D'après les données recueillies à partir de sujets exposés dans l'entourage d'un cas index de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin a été de 88,7 %.
- dans une étude d'efficacité menée sous l'égide du NIH en Italie (schéma 2, 4, 6 mois), l'efficacité du vaccin a été de 84 %. Dans un suivi de cette cohorte, l'efficacité a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin du schéma de primovaccination sans l'administration d'une dose de rappel de vaccin coquelucheux.

Les résultats de suivi à long terme en Suède démontrent que les vaccins coquelucheux acellulaires sont efficaces chez les jeunes enfants, lorsqu'ils sont administrés selon le schéma de primovaccination à 3 et 5 mois, avec une dose de rappel à l'âge de 12 mois environ. Cependant, les données indiquent que la protection contre la coqueluche pourrait diminuer à l'âge de 7-8 ans avec ce schéma 3-5-12 mois. Ceci suggère qu'une seconde dose de rappel de vaccin coquelucheux est conseillée chez les enfants âgés de 5 à 7 ans préalablement vaccinés avec ce schéma particulier.

Il a été démontré que les anticorps protecteurs contre l'hépatite B persistent au minimum 3,5 ans chez plus de 90% des enfants ayant reçu quatre doses d'Infanrix hexa. Les taux d'anticorps n'étaient pas différents de ceux observés dans une cohorte parallèle ayant reçu 4 doses de vaccin monovalent hépatite B.

L'efficacité du composé Hib de Infanrix hexa a été étudiée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne. Après un suivi de 7 ans l'efficacité de la valence Hib de deux vaccins hexavalents, dont l'un était Infanrix hexa, a été de 89.6 % pour un schéma de primovaccination complet et de 100 % pour un schéma complet de primovaccination et une dose de rappel (indépendamment du vaccin Hib utilisé pour la primovaccination)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de sécurité, toxicologie spécifique, toxicologie par administration répétée et compatibilité des composants n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre Hib:

Lactose anhydre,

Suspension DTCa-HeB-P:

Chlorure de sodium (NaCl),

Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines

Eau pour préparations injectables.

Pour les adjuvants, voir rubrique 2

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures à +21°C, après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle).

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon piston (butyle).

Boîtes de 1 et 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Durant la conservation, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé dans le flacon contenant la suspension DTCa-HepB-P. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

La suspension DTCa-HepB-P doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène et doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou un aspect physique anormal. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le vaccin.

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu du flacon contenant la suspension DTCa-HepB-P au flacon contenant la poudre Hib à l'aide d'une seringue. Après l'ajout de la suspension DTCa-HepB-P à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Ceci est normal et ne diminue pas l'effet du vaccin. Dans les autres cas, jeter le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/00/152/019

EU/1/00/152/020

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

Date de la première autorisation: 23 octobre 2000

Date du dernier renouvellement: 23 octobre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANTS DE SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de substances actives d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgique

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine 20, rue Flemming,
1300 Wavre
Belgique

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
Emil-von-Behring-Str. 76,
D-35041 Marburg
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgique

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

▪ **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

▪ **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

▪ **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

PSURs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des PSURs bisannuels.

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

Libération officielle des lots : conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/EC modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE SANS AIGUILLE
10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
20 FLACONS ET 20 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
50 FLACONS ET 50 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 2 AIGUILLES
10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 20 AIGUILLES
20 FLACONS ET 20 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 40 AIGUILLES
50 FLACONS ET 50 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 100 AIGUILLES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Infanrix hexa, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie
 Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml):

Anatoxine diphtérique ¹		≥30 UI
Anatoxine tétanique ¹		≥40 UI
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> (Anatoxine pertussique ¹ , Hémagglutinine filamenteuse ¹ , Pertactine ¹)	25, 25, 8 microgrammes	
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ²		10 microgrammes
Virus de la poliomyélite (inactivés) type 1, 2, 3	40, 8, 32 unités antigène D	
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (phosphate de polyribosylribitol) ²		10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice		environ 25microgrammes

¹adsorbé sur Al(OH)₃

0,5 milligrammes Al³⁺

²adsorbé sur AlPO₄

0,32 milligrammes Al³⁺

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose anhydre
 Chlorure de sodium
 Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines
 Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie
 Flacon : poudre
 Seringue préremplie: suspension

1 flacon et 1 seringue préremplie
 1 dose (0,5 ml)

10 flacons et 10 seringues préremplies
 10 x 1 dose (0,5 ml)

20 flacons et 20 seringues préremplies
20 x 1 dose (0,5 ml)

50 flacons et 50 seringues préremplies
50 x 1 dose (0,5 ml)

1 flacon et 1 seringue préremplie + 2 aiguilles
1 dose (0,5 ml)

10 flacons et 10 seringues préremplies + 20 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

20 flacons et 20 seringues préremplies + 40 aiguilles
20 x 1 dose (0,5 ml)

50 flacons et 50 seringues préremplies + 100 aiguilles
50 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
Agiter avant emploi

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/00/152/001 - 1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE SANS AIGUILLE
EU/1/00/152/002 - 10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
EU/1/00/152/003 - 20 FLACONS ET 20 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
EU/1/00/152/004 - 50 FLACONS ET 50 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLES
EU/1/00/152/005 - 1 FLACON ET 1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 2 AIGUILLES
EU/1/00/152/006 - 10 FLACONS ET 10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 20 AIGUILLES
EU/1/00/152/007 - 20 FLACONS ET 20 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 40 AIGUILLES
EU/1/00/152/008 - 50 FLACONS ET 50 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 100 AIGUILLES

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**1 FLACON ET 1 FLACON****50 FLACONS ET 50 FLACONS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Infanrix hexa, poudre et suspension pour suspension injectable
Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml):

Anatoxine diphtérique¹ ≥30 UI

Anatoxine tétanique¹ ≥40 UI

Antigènes de *Bordetella pertussis*

(Anatoxine pertussique¹, Hémagglutinine filamenteuse¹, Pertactine¹) 25, 25, 8 microgrammes

Antigène de surface du virus de l'hépatite B² 10 microgrammes

Virus de la poliomyélite (inactivés) type 1, 2, 3 40, 8, 32 unités antigène D

Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b 10 microgrammes

(phosphate de polyribosylribitol)²

conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice environ 25 microgrammes

¹adsorbé sur Al(OH)₃ 0,5 milligrammes Al

²adsorbé sur AlPO₄ 0,32 milligrammes Al

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose anhydre

Chlorure de sodium

Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et suspension pour suspension injectable

Flacon : poudre

Flacon : suspension

1 flacon et 1 flacon

1 dose (0,5 ml)

50 flacons et 50 flacons

50 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
Agiter avant emploi

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/00/152/019 – 1 flacon et 1 flacon
EU/1/00/152/020 – 50 flacons et 50 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
FLACON AVEC POUDRE HIB**

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

Hib pour Infanrix hexa
Poudre pour suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PREREMPLIE AVEC SUSPENSION DTCA-HEPB-P**

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

DTCa-HepB-P pour Infanrix hexa
Suspension pour suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
FLACON AVEC SUSPENSION DTCA-HEPB-P**

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

DTCa-HepB-P pour Infanrix hexa
Suspension pour suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Infanrix hexa – Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé).

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Infanrix hexa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Infantrix hexa
3. Comment est administré Infantrix hexa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Infantrix hexa
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'Infanrix hexa ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Infanrix hexa est un vaccin utilisé pour protéger votre enfant contre six maladies :

- **Diphtérie** : une infection bactérienne grave qui affecte principalement les voies respiratoires et parfois la peau. Les voies respiratoires gonflent, entraînant de graves problèmes respiratoires et parfois une suffocation. La bactérie produit également un poison. Ceci peut entraîner des lésions du système nerveux, des problèmes cardiaques et même la mort.
- **Tétanos** : la bactérie du tétanos pénètre dans le corps par des coupures, égratignures ou blessures cutanées. Les blessures les plus souvent à l'origine du tétanos sont les brûlures, les fractures, les plaies profondes ou les plaies renfermant de la terre, de la poussière, du fumier ou des échardes de bois. La bactérie produit un poison-. Ceci peut entraîner une raideur des muscles, des spasmes musculaires douloureux, des convulsions et même la mort. Les spasmes musculaires peuvent être suffisamment violents pour entraîner des fractures osseuses de la colonne vertébrale.
- **Coqueluche** : une maladie hautement contagieuse qui affecte les voies respiratoires. Elle provoque des quintes de toux sévères qui peuvent entraîner des problèmes pour respirer. Le son de la toux est souvent "caverneux". La toux peut durer un à deux mois, voire plus. La coqueluche peut aussi entraîner une infection des oreilles, une infection des bronches (bronchite) qui peut se prolonger sur une longue période, une infection des poumons (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même la mort.
- **Hépatite B** : est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie . Le virus est présent dans les fluides corporels tels que dans le vagin, le sang, le sperme, ou la salive des individus infectés.
- **Poliomyélite (Polio)** : une infection virale. La polio est souvent une maladie bénigne,. Cependant, parfois, elle peut être très grave et entraîner des lésions permanentes et même la mort.La polio peut entraîner une paralysie des muscles (ceux-ci ne peuvent plus bouger).Ceci

inclut les muscles nécessaires à la respiration et à la marche. Les bras ou les jambes affectés par la maladie peuvent être douloureusement déformés.

- ***Haemophilus influenzae type b (Hib)*** : peut provoquer le plus fréquemment une inflammation du cerveau (gonflement). Cela peut conduire à des problèmes graves tels que : retard mental, paralysie cérébrale, surdité, épilepsie ou cécité partielle. Il peut provoquer également un gonflement de la gorge. Cela peut entraîner la mort par suffocation. Plus rarement, la bactérie peut aussi infecter le sang, le coeur, les poumons, les os, les articulations, et les tissus des yeux et de la bouche.

Comment le vaccin agit

- Infanrix hexa aide l'organisme de votre enfant à faire sa propre protection (anticorps). Cela protégera votre enfant contre ces maladies.
- Comme tous les vaccins, Infanrix hexa peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.
- Le vaccin ne peut pas provoquer les maladies contre lesquelles il protège.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE FAIRE VACCINER VOTRE ENFANT AVEC Infanrix hexa

Infanrix hexa ne doit pas être administré si:

- votre enfant est allergique (hypersensible)   :
 - Infanrix hexa ou l'un des composants d'Infanrix hexa (listés en rubrique 6).
 - La néomycine ou polymyxine (antibiotiques).Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- votre enfant a présenté une réaction allergique à un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite ou les infections à *Haemophilus influenzae type b*.
- votre enfant a présenté des troubles neurologiques dans les 7 jours suivant une précédente vaccination par un vaccin contre la coqueluche.
- votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38 C). Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Infanrix hexa ne doit pas être administré dans l'un des cas ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive Infanrix hexa.

Faites attention avec Infanrix hexa

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin si :

-   la suite d'une administration précédente d'Infanrix hexa ou d'un autre vaccin contre la coqueluche, votre enfant a eu des problèmes de santé , en particulier :
 - une fièvre élevée (supérieure à 40 C) dans les 48 heures suivant la vaccination
 - un collapsus ou pseudo-état de choc dans les 48 heures suivant la vaccination
 - des pleurs persistants pendant une durée de 3 heures ou plus, dans les 48 heures suivant la vaccination
 - des convulsions avec ou sans fièvre élevée dans les 3 jours suivant la vaccination
- votre enfant a une maladie du cerveau non diagnostiquée ou évolutive ou une épilepsie non contrôlée. Une fois la maladie contrôlée, le vaccin pourra être administré
- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il se fait des bleus facilement
- votre enfant a une prédisposition en cas de fièvre ou des antécédents familiaux de convulsions fébriles

Si l'un des cas ci-dessus concerne votre enfant (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive Infanrix hexa.

Utilisation d'autres médicaments ou vaccins

Veillez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un autre vaccin.

Informations importantes concernant certains composants d'Infanrix hexa

Ce vaccin contient de la néomycine et de la polymyxine (antibiotiques). Veuillez signaler à votre médecin si votre enfant a eu une réaction allergique à ces composants.

3. COMMENT EST ADMINISTRÉ Infanrix hexa

Combien

- Votre enfant aura un total de 2 ou 3 injections avec au moins 1 mois entre chaque injection.
- Votre médecin ou votre infirmière vous communiquera les dates auxquelles votre enfant devra revenir pour les injections suivantes.
- Si d'autres doses (rappels) sont nécessaires, votre médecin vous en informera.

Comment

- Infanrix hexa sera administré sous forme d'une injection dans un muscle.
- Le vaccin ne doit jamais être administré dans les vaisseaux sanguins ou dans la peau.

Si votre enfant n'a pas reçu une dose

- Si votre enfant manque une vaccination prévue, il est important de demander une nouvelle consultation.
- **Assurez-vous que votre enfant reçoive la totalité du schéma vaccinal. Dans le cas contraire, votre enfant pourrait ne pas être complètement protégé contre les maladies.**

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Infanrix hexa peut provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce vaccin :

Réactions allergiques

Si votre enfant présente une réaction allergique, consultez votre médecin immédiatement. Les signes peuvent inclure :

- une éruption cutanée avec démangeaisons ou bulles
- un gonflement des yeux et du visage
- une difficulté à respirer ou à avaler
- une baisse soudaine de la pression artérielle et perte de connaissance

Ces signes débutent habituellement très rapidement après que le vaccin a été administré. Veuillez informer immédiatement un médecin si ces signes apparaissent après avoir quitté le cabinet médical.

Consultez immédiatement un médecin si votre enfant présente un des effets indésirables graves suivants :

- Collapsus
- Perte de connaissance ou perte d'attention
- Convulsions (peut arriver avec la fièvre)

Ces effets indésirables sont survenus très rarement avec Infanrix hexa comme avec d'autres vaccins contre la coqueluche, habituellement dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.

Les autres effets indésirables sont :

Très fréquents (pour au moins 1 dose de vaccin sur 10)

- fatigue
- perte d'appétit
- fièvre supérieure ou égale à 38°C
- gonflement, douleur, rougeur au site d'injection
- pleurs inhabituels
- irritabilité ou agitation

Fréquents (moins de 1 pour 10 doses de vaccin)

- diarrhée
- vomissements
- fièvre supérieure à 39,5°C
- gonflement supérieur à 5 cm ou induration au site d'injection
- nervosité

Peu fréquents (moins de 1 pour 100 doses de vaccin)

- somnolence
- toux
- gonflement important du membre vacciné

Rares (moins de 1 pour 1 000 doses de vaccin)

- éruption cutanée

Très rares (moins de 1 pour 10 000 doses de vaccin)

- augmentation de la taille des ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux (lymphadénopathie)
- chez les nourrissons nés grands prématurés (28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours suivant la vaccination.
- arrêt temporaire de la respiration (apnée)
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer (œdème de Quincke)
- démangeaisons (dermatite)
- gonflement de tout le membre vacciné,
- vésicules au site d'injection.

Si un effet indésirable devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER **Infanrix hexa**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser **Infanrix hexa** après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler. La congélation détruit le vaccin.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Infanrix hexa

- Les substances actives sont :

Anatoxine diphtérique ¹	≥ 30 Unités Internationales (UI)
Anatoxine tétanique ¹	≥ 40 Unités Internationales (UI)
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique ¹	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse ¹	25 microgrammes
Pertactine ¹	8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{2,3}	10 microgrammes
Virus de la poliomyélite (inactivés)	
Type 1 (souche Mahoney) ⁴	40 unités antigène D
Type 2 (souche MEF-1) ⁴	8 unités antigène D
Type 3 (souche Saukett) ⁴	32 unités antigène D
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b.....	10 microgrammes
(phosphate de polyribosylribitol) ³ conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

- ¹adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃)0,5 milligrammes Al³⁺
- ²produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant
- ³adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄)0,32 milligrammes Al³⁺
- ⁴produit sur des cellules VERO

- Les autres composants sont :
Poudre Hib : lactose anhydre

Suspension DTCa-HepB-P : chlorure de sodium (NaCl), milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines et de l'eau pour préparations injectables

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

- Le composant diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, hépatite B, poliomyélitique inactivé (DTCa-HepB-P) est un liquide blanc, légèrement laiteux présenté en seringue préremplie (0,5 ml).
- Le composé Hib est une poudre blanche présentée en flacon de verre.
- Les deux composés sont mélangés juste avant que votre enfant reçoive l'injection. L'apparence du mélange est un liquide blanc, légèrement laiteux.

- Infanrix hexa est disponible en boîtes de 1, 10, 20 et 50 avec ou sans aiguilles.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.

ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 6 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

Durant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant limpide peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension de DTCa-HepB-P. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

La seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène.

La suspension DTCa-HepB-P doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une variation de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jetez le récipient.

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre Hib. Après l'ajout de la suspension DTCa-HepB-P à la poudre, le mélange doit alors être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Ceci est normal et ne diminue pas l'effet du vaccin. Dans les autres cas, jetez le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Infanrix hexa – Poudre et suspension pour suspension injectable

Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé).

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Infanrix hexa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Infanrix hexa
3. Comment est administré Infanrix hexa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Infanrix hexa
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'Infanrix hexa ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Infanrix hexa est un vaccin utilisé pour protéger votre enfant contre six maladies :

- **Diphtérie** : une infection bactérienne grave qui affecte principalement les voies respiratoires et parfois la peau. Les voies respiratoires gonflent, entraînant de graves problèmes respiratoires et parfois une suffocation. La bactérie produit également un poison. Ceci peut entraîner des lésions du système nerveux, des problèmes cardiaques et même la mort.
- **Tétanos** : la bactérie du tétanos pénètre dans le corps par des coupures, égratignures ou blessures cutanées. Les blessures les plus souvent à l'origine du tétanos sont les brûlures, les fractures, les plaies profondes ou les plaies renfermant de la terre, de la poussière, du fumier ou des échardes de bois. La bactérie produit un poison. Ceci peut entraîner une raideur des muscles, des spasmes musculaires douloureux, des convulsions et même la mort. Les spasmes musculaires peuvent être suffisamment violents pour entraîner des fractures osseuses de la colonne vertébrale.
- **Coqueluche** : une maladie hautement contagieuse qui affecte les voies respiratoires. Elle provoque des quintes de toux sévères qui peuvent entraîner des problèmes pour respirer. Le son de la toux est souvent "caverneux". La toux peut durer un à deux mois, voire plus. La coqueluche peut aussi entraîner une infection des oreilles, une infection des bronches (bronchite) qui peut se prolonger sur une longue période, une infection des poumons (pneumonie), des convulsions, des lésions cérébrales et même la mort.
- **Hépatite B** : est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie. Le virus est présent dans les fluides corporels tels que dans le vagin, le sang, le sperme ou la salive des individus infectés.
- **Poliomyélite (Polio)** : une infection virale. La polio est souvent une maladie bénigne. Cependant, parfois, elle peut être très grave et entraîner des lésions permanentes et même la mort. La polio peut entraîner une paralysie des muscles (ceux-ci ne peuvent plus bouger). Ceci

inclut les muscles nécessaires à la respiration et à la marche. Les bras ou les jambes affectés par la maladie peuvent être douloureusement déformés.

- ***Haemophilus influenzae* type b (Hib)** : peut provoquer le plus fréquemment une inflammation du cerveau (gonflement). Cela peut conduire à des problèmes graves tels que : retard mental, paralysie cérébrale, surdité, épilepsie ou cécité partielle. Il peut provoquer également un gonflement de la gorge. Cela peut entraîner parfois la mort par suffocation. Plus rarement, la bactérie peut aussi infecter le sang, le cœur, les poumons, les os, les articulations, et les tissus des yeux et de la bouche.

Comment le vaccin agit

- Infanrix hexa aide l'organisme de votre enfant à faire sa propre protection (anticorps). Cela protégera votre enfant contre ces maladies.
- Comme tous les vaccins, Infanrix hexa peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.
- Le vaccin ne peut pas provoquer les maladies contre lesquelles il protège.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE FAIRE VACCINER VOTRE ENFANT AVEC Infanrix hexa

Infanrix hexa ne doit pas être administré si:

- votre enfant est allergique (hypersensible) à :
 - Infanrix hexa ou l'un des composants d'Infanrix hexa (listés en rubrique 6).
 - La néomycine ou polymyxine (antibiotiques).Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- votre enfant a présenté une réaction allergique à un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite ou les infections à *Haemophilus influenzae* type b.
- votre enfant a présenté des troubles neurologiques dans les 7 jours suivant une précédente vaccination par un vaccin contre la coqueluche.
- votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C).
Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Infanrix hexa ne doit pas être administré dans l'un des cas ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive Infanrix hexa.

Faites attention avec Infanrix hexa

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin si :

- à la suite d'une administration précédente d'Infanrix hexa ou d'un autre vaccin contre la coqueluche, votre enfant a eu des problèmes de santé, en particulier :
 - une fièvre élevée (supérieure à 40°C) dans les 48 heures suivant la vaccination
 - un collapsus ou pseudo-état de choc dans les 48 heures suivant la vaccination
 - des pleurs persistants pendant une durée de 3 heures ou plus, dans les 48 heures suivant la vaccination
 - des convulsions avec ou sans fièvre élevée dans les 3 jours suivant la vaccination
- votre enfant a une maladie du cerveau non diagnostiquée ou évolutive ou une épilepsie non contrôlée. Une fois la maladie contrôlée, le vaccin pourra être administré
- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il se fait des bleus facilement
- votre enfant a une prédisposition en cas de fièvre ou des antécédents familiaux de convulsions fébriles

Si l'un des cas ci-dessus concerne votre enfant (ou vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive Infanrix hexa.

Utilisation d'autres médicaments ou vaccins

Veillez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un autre vaccin.

Informations importantes concernant certains composants d'Infanrix hexa

Ce vaccin contient de la néomycine et de la polymyxine (antibiotiques). Veuillez signaler à votre médecin si votre enfant a eu une réaction allergique à ces composants.

3. COMMENT EST ADMINISTRÉ Infanrix hexa

Combien

- Votre enfant aura un total de 2 ou 3 injections avec au moins 1 mois entre chaque injection.
- Votre médecin ou votre infirmière vous communiquera les dates auxquelles votre enfant devra revenir pour les injections suivantes.
- Si d'autres doses (rappels) sont nécessaires, votre médecin vous en informera.

Comment

- Infanrix hexa sera administré sous forme d'une injection dans un muscle.
- Le vaccin ne doit jamais être administré dans les vaisseaux sanguins ou dans la peau.

Si votre enfant n'a pas reçu une dose

- Si votre enfant manque une vaccination prévue, il est important de demander une nouvelle consultation.
- **Assurez-vous que votre enfant reçoive la totalité du schéma vaccinal. Dans le cas contraire, votre enfant pourrait ne pas être complètement protégé contre les maladies.**

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Infanrix hexa peut provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce vaccin :

Réactions allergiques

Si votre enfant présente une réaction allergique, consultez votre médecin immédiatement. Les signes peuvent inclure :

- une éruption cutanée avec démangeaisons ou bulles
- un gonflement des yeux et du visage
- une difficulté à respirer ou à avaler
- une baisse soudaine de la pression artérielle et perte de conscience

Ces signes débutent habituellement très rapidement après que le vaccin a été administré. Veuillez informer immédiatement un médecin si ces signes apparaissent après avoir quitté le cabinet médical.

Consultez immédiatement un médecin si votre enfant présente un des effets indésirables graves suivants :

- Collapsus
- Perte de connaissance ou perte d'attention
- Convulsions (peut arriver avec la fièvre)

Ces effets indésirables sont apparus très rarement avec Infanrix hexa comme avec d'autres vaccins contre la coqueluche, habituellement dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.

Les autres effets indésirables sont :

Très fréquents (pour au moins 1 dose de vaccin sur 10)

- fatigue
- perte d'appétit
- fièvre supérieure ou égale à 38°C
- gonflement, douleur, rougeur au site d'injection
- pleurs inhabituels
- irritabilité ou agitation

Fréquents (moins de 1 pour 10 doses de vaccin)

- diarrhée
- vomissements
- fièvre supérieure à 39,5°C
- gonflement supérieur à 5 cm ou induration au site d'injection
- nervosité

Peu fréquents (moins de 1 pour 100 doses de vaccin)

- somnolence
- toux
- gonflement important du membre vacciné

Rares (moins de 1 pour 1 000 doses de vaccin)

- éruption cutanée

Très rares (moins de 1 pour 10 000 doses de vaccin)

- augmentation de la taille des ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux (lymphadénopathie)
- chez les nourrissons nés grands prématurés (28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours suivant la vaccination.
- arrêt temporaire de la respiration (apnée)
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer (œdème de Quincke)
- démangeaisons (dermatite)
- gonflement de tout le membre vacciné,
- vésicules au site d'injection.

Si un effet indésirable devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER Infanrix hexa

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Infanrix hexa après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler. La congélation détruit le vaccin.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Infanrix hexa

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 6 7312687
lv-epasts@gsk.com

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

Durant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant limpide peuvent être observés dans le flacon contenant la suspension de DTCa-HepB-P. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

La suspension DTCa-HepB-P doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène et doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une variation de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jetez le récipient.

Le vaccin est reconstitué en ajoutant le contenu du flacon contenant la suspension DTCa-HepB-P au flacon contenant la poudre Hib à l'aide d'une seringue. Après l'ajout de la suspension DTCa-HepB-P à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué se présente comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Ceci est normal et ne diminue pas l'effet du vaccin. Dans les autres cas, jetez le vaccin.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.