

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

<sup>1</sup>adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligrammes Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup>adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligrammes Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>produit sur des cellules VERO

Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde, néomycine et polymyxine qui ont été utilisés au cours du processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

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*

Le schéma de vaccination d'Infanrix hexa doit être fondé sur les recommandations officielles.

### 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. Aucune donnée n'est disponible.

## *Mode d'administration*

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

Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1, ou au formaldéhyde, 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 événements 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  $\geq 3$  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).

Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et de Prevenar 13, une augmentation des taux de déclarations de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée (voir 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'immaturation 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 (voir rubrique 4.4 pour des informations concernant Prevenar et Prevenar 13).

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**

#### ***Résumé du profil de tolérance***

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.

### **Résumé tabulé des effets indésirables**

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 : ( $< 1/10\ 000$ )

Les effets indésirables suivants liés au médicament ont été rapportés dans les études cliniques (données provenant de plus de 16 000 sujets) et au cours de la surveillance post-commercialisation.

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie <sup>2</sup> , thrombocytopénie <sup>2</sup>
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques <sup>2</sup> , réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire) <sup>2</sup> , Réactions allergiques (incluant prurit) <sup>2</sup>
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
	Rare	Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) <sup>2</sup>
	Très rare	Convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux
	Rare	Bronchite, apnée <sup>2</sup> [voir rubrique 4.4 pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée, Angioedème <sup>2</sup>
	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 ( $\leq 50$ 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) <sup>1</sup>
	Peu fréquent	Gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente <sup>1</sup>
	Rare	Gonflement du membre vacciné dans sa totalité <sup>1,2</sup> : réactions de gonflement étendu <sup>2</sup> , nodule au site d'injection <sup>2</sup> , vésicules au site d'injection <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Effets indésirables issus de notifications spontanées.

- Expérience relative à la co-administration :

L'analyse des taux de déclarations depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'EHH en cas d'administration concomitante d'Infanrix hexa et de Prevenar 13 par rapport à l'administration d'Infanrix hexa seul.

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu Infanrix hexa et Prevenar de façon concomitante, comme doses de rappel (4<sup>ème</sup> 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 de ces 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel.

- Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :

Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : réactions allergiques à type de maladie sérique, paralysie, neuropathie, névrite, hypotension, vascularite, lichen plan, érythème polymorphe, arthrite, faiblesse musculaire, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.

#### 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 sont invités à déclarer 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### *Immunogénicité*

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
	%	%	%	%	%

<b>Anti-diphtérique</b> (0,1 UI/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
<b>Anti-tétanique</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
<b>Anti-toxine pertussique</b> (5 U.EL/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
<b>Anti- hémagglutinine filamenteuse</b> (5 U.EL/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Anti-pertactine</b> (5 U.EL/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 dilution) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 dilution) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 dilution) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
<b>Anti-PRP</b> (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
	%	%
<b>Anti-diphtérique</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-tétanique</b> (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
<b>Anti-PT</b> (5 U EL/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-FHA</b> (5 U EL/ml)	100,0	99,9
<b>Anti-PRN</b> (5 U EL/ml)	99,2	99,5
<b>Anti-HBs</b> (10 mUI/ml) †	98,9	98,4
<b>Anti-Polio type 1</b> (1/8 dilution) †	99,8	99,9
<b>Anti-Polio type 2</b> (1/8 dilution) †	99,4	99,9
<b>Anti-Polio type 3</b> (1/8 dilution) †	99,2	99,9

<b>Anti-PRP</b> (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.

#### *Efficacité protectrice contre la coqueluche*

L'efficacité protectrice du composant coquelucheux d'Infanrix telle que définie selon les critères de l'OMS ( $\geq 21$  jours de toux paroxystique) a été démontrée après primovaccination en 3 doses dans les études tabulées ci-dessous :

<b>Etude</b>	<b>Pays</b>	<b>Calendrier</b>	<b>Efficacité vaccinale</b>	<b>Considérants</b>
Etude sur les contacts familiaux (prospective en aveugle)	Allemagne	3, 4, 5 mois	88,7%	Basé sur les données de contacts secondaires familiaux d'un cas index de coqueluche typique.
Etude d'efficacité (promoteur NIH)	Italie	2, 4, 6 mois	84%	Dans un suivi de cette même 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.

#### *Persistence de la réponse immunitaire*

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.

#### *Expérience post-commercialisation*

Les résultats de suivi à long terme en Suède démontrent que les vaccins coquelucheux acellulaires sont efficaces chez les nourrissons, 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.

L'efficacité sur le terrain du composé Hib de Infanrix hexa a été étudiée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-commercialisation menée en Allemagne. Après un suivi de 7 ans l'efficacité sur le terrain 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 (quel que soit le vaccin Hib utilisé pour la primovaccination).

Les résultats de la surveillance nationale de routine en cours en Italie démontrent qu'Infanrix hexa est efficace sur le contrôle des infections à Hib chez les nourrissons lorsque le vaccin est administré selon le schéma de primovaccination à 3 et 5 mois, avec une dose de rappel à 11 mois environ. Sur une période de 6 ans débutant en 2006, pendant laquelle Infanrix hexa était le principal vaccin utilisé contenant la valence Hib avec une couverture vaccinale excédant 95%, les infections invasives à Hib

ont continué à être bien contrôlées, avec quatre cas confirmés d'infection à Hib rapportés dans le cadre de la surveillance passive chez des enfants italiens âgés de moins de 5 ans.

## **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.

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, Infanrix hexa 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.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, 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 et un conditionnement multiple de 5 boîtes, contenant chacune 10 flacons et 10 seringues préremplies, sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Durant la conservation, un liquide clair et un dépôt blanc peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension DTCa-HepB-P. Cette observation est normale.

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

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre. Avant l'administration, le mélange reconstitué doit être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué apparaît comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Cette observation est normale.

La suspension vaccinale doit être inspectée visuellement, avant et après reconstitution, pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre de ces cas est observé, jeter le vaccin.

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**

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  
EU/1/00/152/021

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

Date de la première autorisation: 23 octobre 2000  
Date du dernier renouvellement: 31 août 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 FABRICANT 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 SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANTS DE SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT 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 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**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de Gestion du Risque (PGR)**

Non applicable.

**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 <sup>1</sup>	≥30 UI
Anatoxine tétanique <sup>1</sup>	≥40 UI
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> (Anatoxine pertussique <sup>1</sup> , Hémagglutinine filamenteuse <sup>1</sup> , Pertactine <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B <sup>2</sup>	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) <sup>2</sup>	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25microgrammes

<sup>1</sup>adsorbé sur Al(OH)<sub>3</sub> 0,5 milligrammes Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>adsorbé sur AlPO<sub>4</sub> 0,32 milligrammes Al<sup>3+</sup>

## 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  
Bien agiter avant emploi

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE 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**

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  
BOITE DE 10 FLACONS ET 10 SERINGUES PRÉREMPLIES SANS AIGUILLE POUR UN  
CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 50 (5 X 10) (SANS BLUE BOX)**

**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 <sup>1</sup>	≥ 30 UI
Anatoxine tétanique <sup>1</sup>	≥ 40 UI
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> (Anatoxine pertussique <sup>1</sup> , Hémagglutinine filamenteuse <sup>1</sup> , Pertactine <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B <sup>2</sup>	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) <sup>2</sup>	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

<sup>1</sup>adsorbé sur Al(OH)<sub>3</sub> 0,5 milligrammes Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>adsorbé sur AlPO<sub>4</sub> 0,32 milligrammes Al<sup>3+</sup>

**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

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 5 boîtes, chacune contenant 10 flacons et 10 seringues préremplies sans aiguille

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

Chaque conditionnement unitaire ne peut être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie intramusculaire  
Bien agiter avant emploi

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE 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**

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/1/00/152/021 – conditionnement de 50 (5 X 10) sans aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

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  
CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 50 (5 X 10) (ETIQUETTE DE SUREMBALLAGE A  
APPLIQUER SUR LE FILM TRANSPARENT, INCLUANT LA BLUE BOX)**

**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 <sup>1</sup>	≥ 30 UI
Anatoxine tétanique <sup>1</sup>	≥ 40 UI
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> (Anatoxine pertussique <sup>1</sup> , Hémagglutinine filamenteuse <sup>1</sup> , Pertactine <sup>1</sup> )	25, 25, 8 microgrammes
Antigène de surface du virus de l'hépatite B <sup>2</sup>	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) <sup>2</sup>	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice	environ 25 microgrammes

<sup>1</sup> adsorbé sur Al(OH) <sub>3</sub>	0,5 milligrammes Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> adsorbé sur AlPO <sub>4</sub>	0,32 milligrammes Al <sup>3+</sup>

**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

Conditionnement multiple comprenant 5 boîtes, chacune contenant 10 flacons et 10 seringues  
préremplies sans aiguille  
50 x 1 dose (0,5 ml)

Chaque conditionnement unitaire ne peut être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie intramusculaire

Bien agiter avant emploi

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE 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**

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/1/00/152/021 – conditionnement de 50 (5 X 10) sans aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

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**

**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 car elle contient des informations importantes pour vous.**

- 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 personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

### 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 cœur, les poumons, les os, les articulations, et les tissus des yeux et de la bouche.

#### **Comment Infanrix hexa 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 à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Infanrix hexa**

#### **Infanrix hexa ne doit pas être administré :**

- si votre enfant est allergique :
  - à Infanrix hexa ou l'un des composants de ce vaccin (listés en rubrique 6).
  - au formaldéhyde.
  - à 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.
- si 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.
- si votre enfant a présenté des troubles neurologiques dans les 7 jours suivant une précédente vaccination par un vaccin contre la coqueluche.
- si 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 ou l'autre 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.

#### **Avertissements et précautions**

Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien avant que votre enfant ne reçoive Infanrix hexa :

- 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
- si 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

- si votre enfant a des problèmes hémorragiques ou se fait des bleus facilement
- si votre enfant a une prédisposition aux convulsions en cas de fièvre ou des antécédents familiaux de convulsions.
- si votre enfant venait à ne plus réagir ou à faire des crises (convulsions) après la vaccination, contactez votre médecin immédiatement. Voir aussi la rubrique 4 Effets indésirables éventuels. Si votre enfant est un grand prématuré (né à 28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours suivant la vaccination. Ces nourrissons peuvent avoir besoin d'une surveillance respiratoire pendant 48-72h suivant l'administration des deux ou trois premières doses d'Infanrixhexa.

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.

#### **Autres médicaments et Infanrix hexa**

Signaler à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament ou a reçu récemment un autre vaccin.

#### **Infanrix hexa contient de la néomycine et de la polymyxine**

Ce vaccin contient de la néomycine et de la polymyxine (antibiotiques). 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. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce vaccin 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)

- infection des voies respiratoires supérieures
- somnolence
- toux
- gonflement important du membre vacciné

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

- bronchite
- éruption cutanée
- augmentation de la taille des ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux (lymphadénopathie)
- saignement ou ecchymose (bleus) plus facilement que la normale (thrombocytopénie)
- 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)
- gonflement de tout le membre vacciné
- vésicules au site d'injection

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

- démangeaisons (dermatite)

**Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Infanrix hexa

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Infanrix hexa

Les substances actives sont :

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

<sup>1</sup>adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)<sub>3</sub>) ..... 0,5 milligrammes Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup>adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO<sub>4</sub>) ..... 0,32 milligrammes Al<sup>3+</sup>

<sup>4</sup>produit 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 et en conditionnement multiple de 5 boîtes, contenant chacune 10 flacons et 10 seringues préremplies, sans aiguille.

- 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел. + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel. : + 385 (0)1 6051999

**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  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 6 7312687  
lv-epasts@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  
recepacia.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 UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

---

**Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :**

Durant la conservation, un liquide clair et un dépôt blanc peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension de DTCa-HepB-P. Cette observation est normale.

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

Le vaccin est reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie au flacon contenant la poudre. Avant l'administration, le mélange reconstitué doit alors être bien agité jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Le vaccin reconstitué apparaît comme une suspension légèrement plus trouble que le composant liquide seul. Cette observation est normale.

La suspension vaccinale doit être inspectée visuellement, avant et après reconstitution, pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin.

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

En raison d'une information relative à plusieurs événements indésirables non harmonisée entre les informations de sécurité de référence et le RCP du titulaire de l'AMM, le PRAC recommande une mise à jour du RCP d'Infanrix hexa afin d'inclure, sur la base des données cliniques, infection des voies respiratoires supérieures (peu fréquent) et bronchite (rare), et sur la base de la surveillance post-commercialisation, thrombocytopénie (rare). La notice est mise à jour en conséquence. Par ailleurs, lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), le risque d'apnée et la nécessité de surveillance respiratoire doivent être communiqués plus largement auprès des parents afin de déterminer le calendrier approprié et les conditions de vaccination. Par conséquent, le PRAC considère que les modifications de la notice étaient également justifiées; en particulier, la rubrique 2 doit informer les parents sur ce qu'ils doivent savoir avant que leur enfant ne reçoive Infanrix hexa et sur le fait qu'ils doivent avertir le médecin ou pharmacien avant l'administration d'Infanrix hexa si le nourrisson est né très prématurément (né à 28 semaines de grossesse ou moins). Chez ces nourrissons, des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours suivant la vaccination et peuvent nécessiter une surveillance respiratoire pendant 48-72h suivant l'administration des deux ou trois premières doses d'Infanrixhexa.

Il est également recommandé de mettre à jour le RCP d'Infanrix hexa avec des informations détaillées relatives à l'expérience avec le vaccin de l'hépatite B, qui est déjà prise en compte dans les informations de sécurité de référence du titulaire de l'AMM pour ce médicament. Les événements suivants doivent être ajoutés : réactions allergiques à type de maladie sérique, névrite, hypotension, vascularite, lichen plan, érythème polymorphe, arthrite et faiblesse musculaire.

Par conséquent, au regard des données disponibles sur les troubles respiratoires et l'expérience avec le vaccin de l'hépatite B, le PRAC a considéré que les modifications de l'information « produit » étaient justifiées.

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

## **Motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament(s) contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé) est favorable sous réserve des modifications proposées de l'information « produit ».

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.