

## MONOGRAPHIE

### INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

#### **INFANRIX hexa**

#### **Hib adsorbé reconstitué avec PEDIARIX**

Anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B (recombinant), un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b

Suspension pour injection intramusculaire contenant 25 unités de floculation (Lf) ou 30 unités internationales (UI) d'anatoxine diphtérique; 25 mcg d'hémagglutinine filamenteuse (FHA); 10 mcg d'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs); 8 mcg de pertactine (PRN); 25 mcg d'anatoxine coquelucheuse (AC); 40 unités d'antigène D de poliovirus de type 1, 8 unités d'antigène D de poliovirus de type 2, 32 unités d'antigène D de poliovirus de type 3; 10 Lf (40 UI) d'anatoxine tétanique; 10 mcg de polysaccharide capsulaire *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) (PRP) adsorbé, purifié et lié par covalence à environ 25 mcg d'anatoxine tétanique par dose de 0,5 mL

Seringue unidose préremplie de PEDIARIX (suspension pour injection)  
et  
fiole unidose d'Hib adsorbé (poudre lyophilisée pour injection)

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date d'approbation initiale :  
28 mai 2014

Date de révision :  
5 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243494

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution

2021-01

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	18
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>20</b>
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions médicament-aliment	21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	21

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
10.1	Mode d'action.....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>25</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.2	Résultats des études .....	26
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>34</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### 1.1 Enfants

##### Primovaccination

INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) est indiqué pour :

- la primovaccination active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et l'infection à *Haemophilus influenzae* de type b chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 2 ans.

INFANRIX hexa ne prévient pas l'hépatite causée par d'autres agents, tels que les virus de l'hépatite A, C et E, ou d'autres agents pathogènes que l'on sait responsables d'infections hépatiques. Comme l'hépatite D (causée par le virus delta) ne se déclare pas en l'absence d'hépatite B, on peut s'attendre à ce que l'administration du vaccin INFANRIX hexa prévienne également l'hépatite D.

Chez les enfants qui reçoivent une dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance, INFANRIX hexa pourra être administré en guise de seconde dose dès l'âge de six semaines. On optera pour un vaccin monovalent anti-hépatite B si une seconde dose de vaccin anti-hépatite B est nécessaire avant cet âge.

##### Vaccination de rappel

La dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 à 23 mois selon le Guide canadien d'immunisation.

INFANRIX hexa peut être administré comme dose de rappel à condition que le nourrisson ait reçu chacun des antigènes qu'il contient dans le cadre d'une série de primovaccination complète, sous forme de vaccins monovalents ou associés.

D'autres associations d'antigènes – dont diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire (DCaT) et DCaT-Hib – ont été étudiées dans le cadre d'essais cliniques à la suite de la primovaccination par INFANRIX hexa et peuvent être administrées comme dose de rappel.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) :

- ne doit pas être administré aux sujets qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)) ou qui ont présenté dans le passé des signes d'hypersensibilité après l'administration

de ce vaccin ou l'injection de tout vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux, anti-hépatite B, antipoliomyélitique ou anti-*Haemophilus influenzae* de type b (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités pour obtenir des renseignements sur le traitement de réactions allergiques immédiates);

- doit être administré avec prudence chez les sujets qui présentent une hypersensibilité connue aux antibiotiques néomycine et polymyxine, puisque INFANRIX hexa contient des quantités infimes de ces antibiotiques;
- est contre-indiqué chez les sujets qui ont présenté dans le passé une réaction anaphylactique immédiate en relation temporelle avec l'administration d'une dose de ce vaccin ou de tout vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux, anti-hépatite B, antipoliomyélitique ou anti-*Haemophilus influenzae* de type b. Comme aucune des composantes ne peut être incriminée avec certitude, l'administration d'un vaccin contenant n'importe laquelle d'entre elles est à proscrire. Néanmoins, en raison de l'importance de la vaccination antitétanique, on pourra orienter les sujets touchés vers un allergologue afin d'obtenir une évaluation de leur état;
- ne doit pas être administré aux personnes de 7 ans ou plus, car chez les enfants et les adultes, l'anatoxine diphtérique peut causer des réactions locales et fébriles sévères, mais passagères, dont la fréquence augmente avec l'âge, la dose d'anatoxine et le nombre de doses administrées;
- est contre-indiqué chez le nourrisson qui a présenté dans le passé une encéphalopathie de cause inconnue dans les 7 jours ayant suivi l'administration d'un vaccin anticoquelucheux. Dans ce cas, on doit interrompre la vaccination anticoquelucheuse et poursuivre la vaccination antidiphtérique, antitétanique, anti-hépatite B, antipoliomyélitique et anti-Hib.

Il convient de différer l'immunisation en présence d'une maladie fébrile modérée ou sévère ou d'une infection aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La présence d'une infection légère ne constitue toutefois pas une contre-indication.

L'immunisation facultative des sujets de plus de 6 mois doit être différée durant une épidémie de poliomyélite.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

L'emploi d'un volume réduit (doses fractionnées) n'est pas recommandé. L'effet d'une telle pratique sur la fréquence des manifestations indésirables graves et sur la protection contre la maladie n'a pas été déterminé.

Il convient de vacciner les prématurés (nés après au moins 24 semaines de grossesse) en fonction de leur âge chronologique.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Primovaccination

La primovaccination des nourrissons nés de mères AgHBs négatives consiste en deux ou trois doses de 0,5 mL d'INFANRIX hexa, administrées par voie intramusculaire conformément aux recommandations officielles (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) pour connaître les calendriers évalués dans le cadre des essais cliniques). L'administration d'INFANRIX hexa comme dose de rappel peut être envisagée si la composante antigénique correspond aux recommandations officielles. INFANRIX hexa ne doit être administré à aucun nourrisson avant l'âge de 6 semaines.

Primovaccination	Vaccination de rappel	Considérations d'ordre général
<i>Nourrissons nés à terme (≥ 6 semaines)</i>		
3 doses	Une dose de rappel doit être administrée.	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'administration des doses de primovaccination devrait être espacée d'au moins 1 mois.</li><li>• Une dose de rappel devrait être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination à l'âge de 12 à 23 mois selon le Guide canadien d'immunisation.</li></ul>
2 doses	Une dose de rappel doit être administrée.	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'administration des doses de primovaccination devrait être espacée d'au moins 1 mois.</li><li>• Une dose de rappel devrait être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination à l'âge de 11 à 13 mois.</li></ul>
<i>Nourrissons prématurés nés après au moins 24 semaines de grossesse (≥ 6 semaines)</i>		
3 doses	Une dose de rappel doit être administrée.	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'administration des doses de primovaccination devrait être espacée d'au moins 1 mois.</li><li>• Une dose de rappel devrait être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination à l'âge de 12 à 23 mois selon le Guide canadien d'immunisation.</li></ul>

### Enfants ayant déjà reçu une ou plusieurs doses de vaccin anti-hépatite B

Les enfants à qui on administre une dose de vaccin anti-hépatite B à la naissance ou peu de temps après peuvent recevoir INFANRIX hexa dans le cadre d'une série vaccinale à trois doses dès l'âge de 6 semaines. Aucune donnée n'appuie l'emploi d'INFANRIX hexa dans le cadre d'une série vaccinale à trois doses chez les nourrissons qui ont déjà reçu plus d'une dose de vaccin anti-hépatite B. INFANRIX hexa peut être administré aux nourrissons chez qui on prévoyait par ailleurs administrer simultanément INFANRIX (vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire) et le vaccin anti-hépatite B et chez qui la vaccination contre la poliomyélite est également désirée.

## Autres renseignements posologiques

Les sujets à qui on ne peut administrer une dose recommandée de vaccin anticoquelucheux devraient recevoir au besoin les anatoxines antidiphtérique et antitétanique à usage pédiatrique de façon à compléter la série vaccinale.

Chez les personnes de 7 ans ou plus, les anatoxines antidiphtérique et antitétanique destinées aux adultes doivent être administrées en guise d'immunisation de rappel systématique contre le tétanos et la diphtérie.

### 4.3 Reconstitution

On s'abstiendra de mélanger INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) avec tout autre vaccin dans la même seringue ou fiole.

Durant l'entreposage, on peut observer un sédiment blanc et un surnageant incolore dans la seringue. Cette observation est normale et ne constitue pas un signe de détérioration. Bien agiter la seringue avant usage. Après avoir été bien agité, le vaccin DCaT-HB-VPI (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant] et un vaccin antipoliomyélitique inactivé, marque de commerce PEDIARIX) a l'apparence d'une suspension homogène, blanche et trouble. La seringue et la fiole contenant la pastille Hib doivent faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules étrangères ou de changement d'aspect physique. Lorsque des particules ou des changements d'aspect physique apparaissent, ne pas administrer le vaccin; tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Pour reconstituer le vaccin, ajouter tout le contenu de la seringue (PEDIARIX) à la pastille Hib contenue dans la fiole. Après avoir ajouté le vaccin PEDIARIX à la pastille, bien agiter le mélange jusqu'à dissolution complète de la pastille. Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.

Il est de bonne pratique clinique de n'injecter le vaccin que lorsqu'il a atteint la température ambiante. De plus, une fiole qui est à la température ambiante permet une élasticité suffisante de l'embout de caoutchouc afin de minimiser toute présence de particules de caoutchouc. Pour ce faire, la fiole doit être maintenue à la température ambiante ( $25 \pm 3$  °C) pendant au moins 5 minutes avant de la relier à la seringue et de reconstituer le vaccin.

Le vaccin reconstitué a l'apparence d'une suspension un peu plus trouble que la composante liquide en elle-même. Cette observation est normale. Le vaccin reconstitué doit faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules étrangères ou de changement d'aspect physique. Lorsque des particules ou des changements d'aspect physique apparaissent, ne pas administrer le vaccin; tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Comme ce produit est une suspension qui contient un adjuvant, il faut l'agiter vigoureusement pour obtenir une suspension homogène avant de le prélever de la fiole. **Ne pas utiliser le vaccin si une agitation vigoureuse ne procure pas une remise en suspension.** Prélever tout le contenu de la fiole.

INFANRIX hexa doit être administré par injection intramusculaire. La face antérolatérale de la cuisse et le muscle deltoïde sont les points d'injection de prédilection. On ne doit injecter le vaccin ni dans la région fessière ni dans les régions où peut se trouver un tronc nerveux important. Avant d'administrer le vaccin, il convient de nettoyer le point d'injection à l'aide d'un germicide approprié. Après avoir introduit l'aiguille au point d'injection, on tirera le piston de la seringue pour s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

L'administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse est à proscrire.

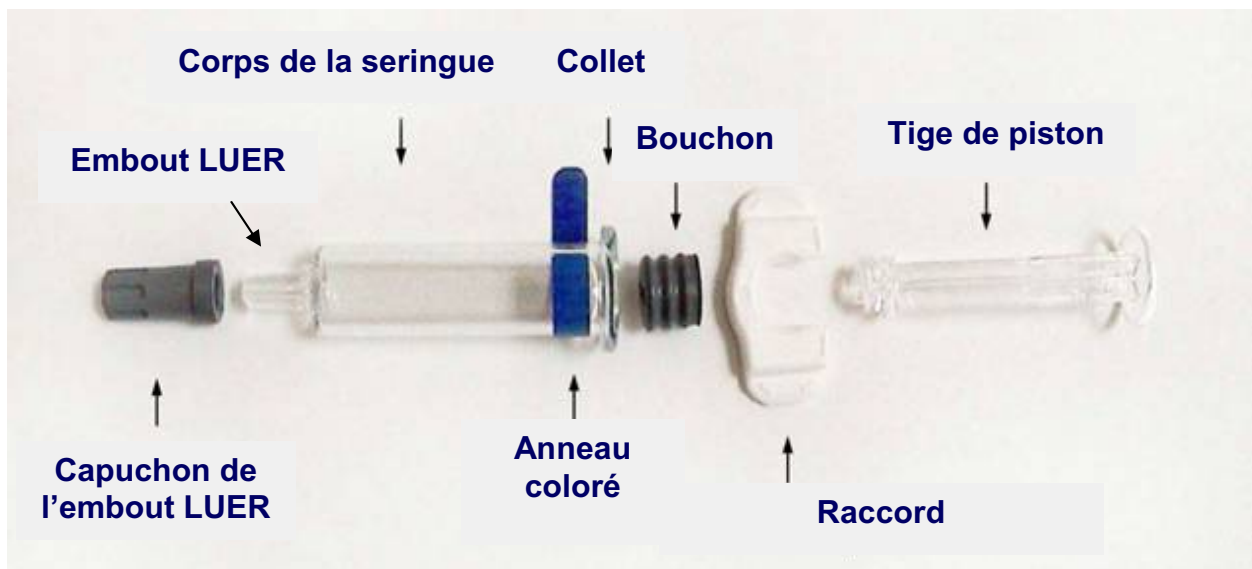
Le vaccin doit être injecté dès sa reconstitution. Toutefois, on peut le conserver à la température ambiante (21 °C) pendant une période allant jusqu'à 8 heures.

#### 4.4 Administration

##### Préparation en vue de l'administration

Le vaccin est reconstitué en ajoutant tout le contenu de la seringue (PEDIARIX) à la fiole contenant la pastille Hib.

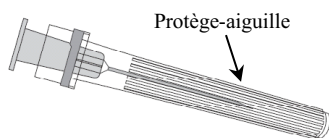
**Ne pas retirer le raccord blanc de la seringue.** Avant d'administrer le vaccin, veiller à ce que la tige du piston de la seringue soit fermement fixée au bouchon de caoutchouc en tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance soit ressentie. **NE PAS** trop serrer. Retirer l'embout LUER de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Fixer l'aiguille en exerçant une pression et en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien reliée à la seringue.



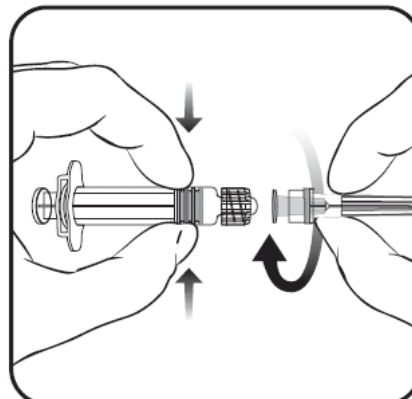
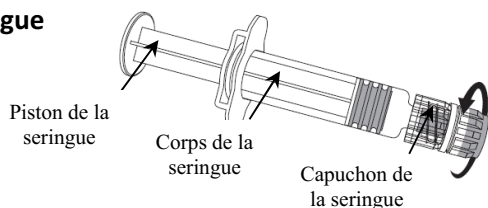


## Instructions spécifiques pour la seringue préremplie munie d'un adaptateur LUER

### Aiguille



### Seringue



En tenant d'une main le **corps** de la seringue (tout en évitant de tenir le piston), dévisser le capuchon en tournant en sens inverse des aiguilles d'une montre. Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à ce qu'elle soit solidement ancrée (voir l'illustration). Enlever le protège-aiguille, ce qui peut parfois être un peu difficile. Reconstituer le vaccin en suivant les directives de la section [4.3 Reconstitution](#).

### 4.5 Dose oubliée

Une interruption dans le calendrier de vaccination recommandé donnant lieu à un retard entre les doses ne devrait pas nuire à l'immunité durable conférée par INFANRIX hexa. Il n'est pas nécessaire de reprendre la série vaccinale depuis le début, indépendamment du temps écoulé entre les doses.

## 5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1 – Voie d’administration, forme posologique, concentration et ingrédients non médicinaux**

Voie d’administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection / Après sa reconstitution, une dose du vaccin (0,5 mL) contient 25 unités de floculation (Lf) [30 unités internationales (UI)] d’anatoxine diphtérique; 25 mcg d’hémagglutinine filamenteuse (FHA); 10 mcg d’antigène de surface de l’hépatite B (AgHBs); 8 mcg de pertactine (PRN); 25 mcg d’anatoxine coquelucheuse (AC); 40 unités d’antigène D de poliovirus de type 1, 8 unités d’antigène D de poliovirus de type 2, 32 unités d’antigène D de poliovirus de type 3; 10 Lf (40 UI) d’anatoxine tétanique; 10 mcg de polysaccharide capsulaire <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib) (PRP) adsorbé, purifié et lié par covalence à environ 25 mcg d’anatoxine tétanique par dose de 0,5 mL.	0,82 mg d’aluminium (sous forme de sels d’aluminium), 12,6 mg de lactose, 1,15 mg de milieu 199, 4,5 mg de chlorure de sodium, eau pour injection. Résidus* : phosphate disodique, formaldéhyde, glutaraldéhyde, glycine, phosphate monopotassique, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, polysorbate 20 et 80 et chlorure de potassium.

\* Substances entrant dans le procédé de fabrication.

## Emballage

### Seringue et fiole

PEDIARIX (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant] et un vaccin antipoliomyélitique inactivé) est une suspension trouble offerte dans une seringue préremplie (verre de type I) (0,5 mL) munie d’un piston et d’un bouchon (butylcaoutchouc).

Le vaccin *Haemophilus influenzae* de type b se présente sous forme de pastille dans une fiole de 3 mL (verre de type I) munie d’un bouchon (butylcaoutchouc).

Offerts en boîtes de 10 avec ou sans aiguilles.

## Description

INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) contient de l’anatoxine diphtérique, de l’anatoxine

tétanique, trois antigènes coquelucheux purifiés (anatoxine coquelucheuse [AC], hémagglutinine filamenteuse [FHA] et pertactine [PRN] [protéine de membrane externe de 69 kilodaltons]), l'antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B, adsorbés sur des sels d'aluminium, les poliovirus de types 1, 2 et 3 inactivés et purifiés, et un polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* de type b conjugué à l'anatoxine tétanique.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Ne pas administrer INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) par voie intravasculaire ou intradermique.**

Comme dans le cas de tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les sujets vaccinés pour tous les antigènes compris dans le vaccin. L'usage de ce produit n'est pas recommandé dans le traitement des infections proprement dites.

INFANRIX hexa ne prévient pas la maladie causée par les agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou *Haemophilus influenzae* de type b.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins antidiphtériques, antitétaniques et anticoquelucheux, il faut prévoir une injection intramusculaire profonde et choisir un point d'injection différent à chaque inoculation de la série vaccinale.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, une injection d'adrénaline (1:1000) et tout autre agent permettant de maîtriser les réactions allergiques immédiates doivent être conservés à portée de la main en cas de réaction anaphylactique aiguë. Aussi, la personne vaccinée doit-elle demeurer sous surveillance médicale pendant 30 minutes après l'immunisation.

Il est de bonne pratique clinique d'effectuer une anamnèse (portant en particulier sur les antécédents vaccinaux et la survenue possible de manifestations indésirables) et un examen clinique avant la vaccination.

Dans les cas nécessitant une immunité passive, on pourra aussi administrer des immunoglobulines antitétaniques et/ou l'antitoxine diphtérique en des points d'injection différents. En raison des risques considérables de complications attribuables à la coqueluche, une série de primovaccination complète est fortement recommandée au début de l'existence.

Si l'une des manifestations énumérées ci-dessous survient en relation temporelle avec l'administration du vaccin DTC à cellules entières ou DTC acellulaire, il faut évaluer soigneusement la décision d'administrer des doses subséquentes de vaccin contenant la composante anticoquelucheuse :

- température > 40,5 °C dans les 48 heures suivant la vaccination, sans autre cause identifiable;

- collapsus ou état rappelant l'état de choc (épisode hypotonique-hyporéactif) dans les 48 heures suivant la vaccination;
- pleurs persistants et inconsolables durant  $\geq 3$  heures, dans les 48 heures suivant la vaccination;
- convulsions, avec ou sans fièvre, dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans certains cas, par exemple devant une fréquence élevée de la coqueluche, il se peut que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles, d'autant plus qu'il n'a pas été démontré que ces manifestations causent des séquelles permanentes.

Les données tirées des études cliniques indiquent que lorsqu'INFANRIX hexa est administré en même temps qu'un vaccin antipneumococcique conjugué (PREVNAR\*, PREVNAR\* 13 ou SYNFLORIX), le taux de fièvre est plus élevé par rapport à celui qui survient à la suite de l'administration d'INFANRIX hexa seulement.

Des taux accrus de déclaration de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et d'épisodes hypotoniques-hyporéactifs ont été observés dans le cadre de l'administration concomitante d'INFANRIX hexa et PREVNAR\* 13 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations thérapeutiques locales.

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire même avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement.

\* *Marque de commerce de Wyeth LLC.*

## **Hématologique**

INFANRIX hexa doit être administré avec prudence aux sujets qui souffrent de thrombopénie ou d'un trouble de saignement, car l'injection intramusculaire risque de provoquer des saignements chez ces sujets.

## **Hépatite B**

Les nourrissons nés de mères AgHBs positives doivent recevoir des immunoglobulines anti-hépatite B (HBIG) et le vaccin anti-hépatite B à la naissance. Ils doivent recevoir toutes les doses d'une série vaccinale anti-hépatite B selon un calendrier de vaccination précis. Les nourrissons nés de mères dont le statut sérologique à l'égard de l'AgHBs est inconnu doivent recevoir le vaccin anti-hépatite B à la naissance et toutes les doses d'une série vaccinale anti-hépatite B selon un calendrier de vaccination précis (voir la notice du fabricant du vaccin anti-hépatite B).

Aucune étude n'a abordé l'administration subséquente d'INFANRIX hexa visant à compléter la série vaccinale anti-hépatite B chez les nourrissons qui sont nés de mères AgHBs positives et qui ont reçu des HBIG ou chez les nourrissons nés de mères dont le statut sérologique est inconnu.

## Immunitaire

La période d'incubation de l'hépatite B est longue. La vaccination contre l'hépatite B pourrait s'avérer inefficace chez les personnes présentant une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) non diagnostiquée au moment de l'administration du vaccin.

INFANRIX hexa n'est pas contre-indiqué chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La réponse immunologique prévue peut ne pas se produire après la vaccination des personnes immunodéprimées.

Les traitements immunosuppresseurs, notamment l'irradiation et la prise d'antimétabolites, d'agents alkylants, de médicaments cytotoxiques et de corticostéroïdes (à des doses supérieures aux doses physiologiques), peuvent diminuer la réponse immunitaire aux vaccins (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Surveillance et tests de laboratoire

### **Modification des résultats des examens de laboratoire**

La composante anti-Hib du vaccin ne protège pas contre les maladies attribuables aux sérotypes capsulaires autres que le type b d'*Haemophilus influenzae* ni contre la méningite que causent d'autres organismes. L'excrétion de l'antigène polysaccharidique capsulaire dans l'urine a été observée après l'administration de vaccins anti-Hib; par conséquent, la détection de cet antigène peut être dépourvue de valeur diagnostique dans les cas où on soupçonne une infection à Hib dans l'intervalle de 1 à 2 semaines suivant la vaccination. D'autres tests devraient être réalisés pour confirmer l'infection à Hib durant cette période.

## Neurologique

Les données empiriques sur INFANRIX (DCaT) et d'autres associations à base d'INFANRIX ne révèlent aucun cas d'encéphalopathie ni de lésion neurologique permanente présentant une relation de causalité avec la vaccination. Bien qu'on n'ait signalé aucun cas d'encéphalopathie aiguë ni de lésion neurologique permanente présentant une relation de causalité avec l'administration d'INFANRIX hexa ni d'association temporelle, les données dont on dispose pour l'instant sont limitées.

Chez les enfants présentant des troubles neurologiques progressifs, y compris des spasmes infantiles, une épilepsie non maîtrisée ou une encéphalopathie évolutive, il est préférable de reporter l'immunisation anticoquelucheuse (Ca ou Ce) jusqu'à ce que l'état soit rétabli ou stable. Toutefois, la décision d'administrer le vaccin anticoquelucheux doit être prise au cas par cas après avoir évalué soigneusement les risques et les bienfaits.

Les antécédents familiaux de convulsions ou d'autres troubles du système nerveux central touchant les parents, les frères ou les sœurs ne constituent pas une contre-indication pour INFANRIX hexa, un vaccin DTC acellulaire. Les vaccinés ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillés de

près puisque de telles manifestations indésirables pourraient survenir dans les 2 ou 3 jours suivant la vaccination.

Les études laissent supposer que les nourrissons et les enfants à qui on administre un vaccin DTC à cellules entières présentent un risque de manifestations neurologiques 2,4 fois plus élevé s'ils ont des antécédents familiaux de convulsions touchant des parents du premier degré (c.-à-d. frères, sœurs et parents) que s'ils n'ont pas de tels antécédents.

## **Respiratoire**

Quoique la présence d'une maladie modérée ou sévère, avec ou sans fébricule, constitue une raison de différer la vaccination, les maladies bénignes telles que de légères infections des voies respiratoires supérieures, avec ou sans fébricule, ne constituent pas une contre-indication.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

INFANRIX hexa n'est pas destiné à être utilisé par les adultes. Par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée adéquate sur l'emploi du vaccin durant la grossesse chez l'être humain, ni d'études de reproduction animale adéquates.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

INFANRIX hexa n'est pas destiné à être utilisé par les adultes. Par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée adéquate sur l'emploi du vaccin chez la femme qui allaite, ni d'études de reproduction animale adéquates.

#### **7.1.3 Enfants**

Des données cliniques révèlent qu'INFANRIX hexa peut être administré chez les nourrissons prématurés, toutefois, comme on pouvait s'y attendre dans ce segment de population, une plus faible réponse immunitaire a été observée pour certains antigènes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Le risque potentiel d'apnée ainsi que la nécessité d'une surveillance respiratoire durant 48 à 72 heures doivent être pris en considération lors de l'administration du vaccin chez les grands prématurés (nés après au moins 24 semaines de grossesse) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison des bienfaits élevés de la vaccination chez ces nourrissons, la vaccination ne doit pas être suspendue ni retardée. L'innocuité et l'efficacité d'INFANRIX hexa n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 semaines et les enfants de plus de 2 ans.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) est généralement bien toléré.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Durant une étude menée aux États-Unis, 785 doses documentées de vaccins à l'étude ont été administrées à 267 sujets inclus dans l'analyse de réactogénicité réalisée selon le protocole. Les symptômes, mentionnés sur demande ou spontanément, survenus après la vaccination durant la période de suivi de 8 jours ont été signalés. La plupart des symptômes locaux et des symptômes généraux mentionnés sur demande qui ont été signalés étaient d'une intensité légère à modérée. On n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la fréquence de l'endolorissement, de la rougeur et de l'enflure au point d'injection (indépendamment du côté, du point d'injection et de la dose) ou de la fièvre. Les pourcentages de sujets, par groupes, ayant présenté des symptômes (mentionnés sur demande ou spontanément) durant les 8 jours qui ont suivi la vaccination sont présentés au [Tableau 2](#).

**Tableau 2 – Pourcentages de nourrissons américains ayant présenté des réactions locales ou générales moins de 8 jours après avoir reçu le vaccin INFANRIX hexa ou les vaccins INFANRIX, ENGERIX-B et VPO offerts dans le commerce, administrés simultanément mais en des points d’injection différents avec le vaccin anti-Hib (selon l’analyse portant sur les sujets)**

Manifestations	INFANRIX hexa (N = 134)	INFANRIX, ENGERIX-B, vaccin anti-Hib, VPO (N = 133)
<b>Locales</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Douleur, sans distinction	42,54	52,63
Douleur, sévère	1,49	2,26
Rougeur, sans distinction	48,51	47,37
Rougeur, > 20 mm	2,24	3,01
Enflure, sans distinction	35,82	40,60
Enflure, > 20 mm	3,73	4,51
<b>Générales</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Température ≥ 38 °C	55,97	51,88
> 39,5 °C	0,75	2,26
Diarrhée, sans distinction	35,82	33,08
Grade 3	0,75	2,26
Perte d’appétit/hypodipsie, sans distinction	49,25	57,14
Grade 3	2,24	2,26
Irritabilité/maussaderie, sans distinction	82,84	86,47
Grade 3	6,72	6,02
Diminution du sommeil, sans distinction	50,75	56,39
Grade 3	2,24	3,76
Augmentation du sommeil, sans distinction	62,69	67,67
Grade 3	3,73	1,50
Pleurs inhabituels pendant plus d’une heure, sans distinction	42,54	41,35
Grade 3	3,73	2,26
Vomissements, sans distinction	25,37	20,30
Grade 3	0,75	0,75

N = nombre de nourrissons

Le profil d’innocuité présenté ci-dessous est fondé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.

Comme il a été observé dans les associations de vaccins DCaT et contenant les toxines DCaT, une augmentation de la réactogénicité locale et une fièvre ont été signalées suivant la vaccination de rappel par INFANRIX hexa dans le cadre de la primovaccination.



Fréquences par dose définies par le CIOMS :

**Très fréquents :**  $\geq 10 \%$

Perte d'appétit, irritabilité, pleurs anormaux, agitation, douleur, rougeur, enflure locale au point d'injection ( $\leq 50$  mm), fièvre  $\geq 38$  °C et somnolence.

**Fréquents :**  $\geq 1 \%$  et  $< 10 \%$

Nervosité, vomissements, diarrhée, enflure locale au point d'injection ( $> 50$  mm)\*, fièvre  $> 39,5$  °C, prurit\*\* et réactions au point d'injection, y compris l'induration.

\* Les enfants immunisés par des vaccins contre la coqueluche acellulaire sont plus susceptibles de présenter des réactions d'enflure suivant l'administration de doses de rappel par rapport aux enfants qui reçoivent des vaccins à cellules entières. Ces manifestations se résorbent en moyenne au bout de 4 jours.

\*\* Observés uniquement avec d'autres vaccins de GSK contenant les toxines DCaT.

Les réactions locales après l'immunisation comprennent généralement une enflure ou une induration, une sensibilité et une rougeur ou un érythème au point d'injection. Des réactions locales plus graves peuvent parfois se produire telle une cellulite inflammatoire sans infection bactérienne suivant l'administration de vaccins DTC.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### **8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants**

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.

Fréquences par dose définies par le CIOMS :

**Peu fréquents :**  $\geq 0,1 \%$  et  $< 1 \%$

Infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, toux\*\* et enflure diffuse du membre injecté, parfois affectant l'articulation adjacente\*.

**Rares :**  $\geq 0,01 \%$  et  $< 0,1 \%$

Bronchite et éruption cutanée.

**Très rares :**  $< 0,01 \%$

Convulsions (accompagnées ou non de fièvre)\*\*\*, dermatite, bronchospasme et urticaire\*\*.

\* Les enfants immunisés par des vaccins contre la coqueluche acellulaire sont plus susceptibles de présenter des réactions d'enflure suivant l'administration de doses de rappel par rapport aux enfants qui reçoivent des vaccins à cellules entières. Ces manifestations se résorbent en moyenne au bout de 4 jours.

\*\* Observés uniquement avec d'autres vaccins de GSK contenant les toxines DCaT.

\*\*\* L'analyse des taux de déclaration post-commercialisation laisse prévoir un risque accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'épisodes hypotoniques-hyporéactifs si l'on compare les groupes ayant reçu INFANRIX hexa et PREVNAR\* 13 avec les groupes ayant reçu uniquement INFANRIX hexa.

\* *Marque de commerce de Wyeth LLC.*

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Plus de 12 millions de doses d'INFANRIX hexa ont été distribuées à l'échelle mondiale comme primovaccination ou vaccination de rappel. Des cas extrêmement rares de décès soudains inattendus en relation temporelle étroite avec la vaccination par INFANRIX hexa ont été signalés dans la première année de vie. Toutefois, une relation de causalité n'a pas été établie. Le nombre observé de décès soudains inattendus suivant l'administration d'INFANRIX hexa est inférieur au nombre de cas prévus attribués au hasard.

### **Troubles du système sanguin et lymphatique**

Lymphadénopathie, thrombocytopénie.

### **Troubles du système immunitaire**

Réactions allergiques (y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes).

### **Troubles du système nerveux**

Collapsus ou état rappelant l'état de choc (épisode hypotonique-hyporéactif)\*\*\*.

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Apnée\*\* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour l'apnée chez les grands prématurés [nés à 28 semaines de grossesse ou moins]).

### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Œdème de Quincke\*\*.

## Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Réactions d'enflure généralisée, enflure de la totalité du membre injecté\*, vésicules au point d'injection.

\* Les enfants immunisés par des vaccins contre la coqueluche acellulaire sont plus susceptibles de présenter des réactions d'enflure suivant l'administration de doses de rappel par rapport aux enfants qui reçoivent des vaccins à cellules entières. Ces manifestations se résorbent en moyenne au bout de 4 jours.

\*\* Observés uniquement avec d'autres vaccins de GSK contenant les toxines DCaT.

\*\*\* L'analyse des taux de déclaration post-commercialisation laisse prévoir un risque accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'épisodes hypotoniques-hyporéactifs si l'on compare les groupes ayant reçu INFANRIX hexa et PREVNAR\* 13 avec les groupes ayant reçu uniquement INFANRIX hexa.

\* *Marque de commerce de Wyeth LLC.*

## Innocuité chez les nourrissons prématurés

INFANRIX hexa a été administré à plus de 1000 nourrissons prématurés (nés entre 24 et 36 semaines de grossesse) dans le cadre d'études portant sur la primovaccination et à plus de 200 nourrissons prématurés comme dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie. Dans les études comparatives, des taux de symptômes semblables ont été observés chez les prématurés et les nourrissons nés à terme.

## Innocuité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères ayant reçu le vaccin dcaT (BOOSTRIX) pendant la grossesse

Au cours d'études cliniques, INFANRIX hexa a été administré à plus de 500 sujets nés de mères ayant reçu le vaccin dcaT (BOOSTRIX) ou un placebo après 27 semaines de grossesse. Le profil d'innocuité d'INFANRIX hexa a été similaire sans égard à l'exposition ou à la non-exposition au vaccin dcaT pendant la grossesse.

## Administration du vaccin contre l'hépatite B

Des cas, extrêmement rares de paralysie, de neuropathie, de syndrome de Guillain-Barré, d'encéphalopathie, d'encéphalite, de méningite, de réactions allergiques évoquant une maladie sérique, de névrite, d'hypotension, de vascularite, de lichen plan, d'érythème polymorphe, d'arthrite et de faiblesse musculaire ont été signalés pendant la période qui a suivi la commercialisation d'ENGERIX-B (vaccin contre l'hépatite B) administré à des nourrissons et à des enfants de < 2 ans. La relation de causalité avec le vaccin n'a pas été établie.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments présentée ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

#### **Anticoagulants**

Comme tout autre produit injecté par voie intramusculaire, INFANRIX hexa ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et les enfants qui suivent un traitement anticoagulant, sauf si les bienfaits potentiels l'emportent nettement sur les risques que présente l'administration du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **Traitements immunosuppresseurs**

Les traitements immunosuppresseurs, notamment l'irradiation et la prise d'antimétabolites, d'agents alkylants, de médicaments cytotoxiques et de corticostéroïdes (à des doses supérieures aux doses physiologiques), peuvent diminuer la réponse immunitaire aux vaccins. On ne dispose d'aucune donnée d'études sur la prise d'INFANRIX hexa au cours de tels traitements. Néanmoins, si on prévoit interrompre sous peu un traitement immunosuppresseur, il serait raisonnable de laisser s'écouler trois mois entre l'interruption du traitement et l'immunisation du sujet; autrement, il convient de vacciner le sujet pendant qu'il suit encore son traitement. INFANRIX hexa peut ne pas susciter une réponse immunitaire adéquate si on l'administre à une personne qui suit un traitement immunosuppresseur ou qui a reçu depuis peu une injection d'immunoglobulines.

#### **Utilisation avec d'autres vaccins**

Les immunoglobulines tétaniques ou l'anatoxine diphtérique, si on y a recours, doivent être administrées en un point d'injection différent, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes.

INFANRIX hexa peut être administré en même temps qu'un vaccin antipneumococcique conjugué, que les vaccins conjugués MenC ou MenACWY, qu'un vaccin contre le rotavirus, que des vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Les données n'ont révélé aucune interférence pertinente sur le plan clinique dans la réponse immunitaire à chacun des antigènes d'INFANRIX hexa.

Les données tirées des études cliniques indiquent que lorsqu'INFANRIX hexa est administré en même temps qu'un vaccin antipneumococcique conjugué, le taux de fièvre est plus élevé par rapport à celui qui survient à la suite de l'administration d'INFANRIX hexa seulement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités). L'incidence de la fièvre suivant l'administration des deux vaccins de la primovaccination était inférieure à celle observée suivant la vaccination de rappel.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

### Diphthérie

Maladie transmissible grave, la diphthérie est essentiellement une intoxication localisée et généralisée causée par la toxine diphthérique, métabolite protéique extracellulaire des souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae*. La maladie frappe le plus souvent des personnes non immunisées ou partiellement immunisées. L'incidence de la diphthérie au Canada est passée de 9000 cas signalés en 1924 à des niveaux extrêmement bas. Seulement un ou deux cas ont été signalés annuellement au cours des dernières années. Le taux de létalité se situe encore entre 5 % et 10 %, et les taux de mortalité sont les plus élevés chez les très jeunes enfants et les personnes âgées. Le risque de retour en force de la maladie si on laisse baisser les taux d'immunisation et si les adultes ne reçoivent pas les doses de rappel a été mis en évidence récemment dans la Communauté des États indépendants (ancienne Union soviétique), où des dizaines de milliers de cas et un nombre important de décès ont été signalés. La protection contre la maladie est attribuable au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la toxine diphthérique. À la suite d'une immunisation adéquate par l'anatoxine diphthérique, la protection persisterait pendant au moins 10 ans. Des taux sériques d'antitoxine d'au moins 0,01 unité d'antitoxine par millilitre sont généralement considérés comme protecteurs.

Le risque de contracter la diphthérie et la gravité de la maladie clinique s'en trouvent diminués de façon significative. L'immunisation par l'anatoxine diphthérique n'élimine toutefois pas le fait d'être porteur de *C. diphtheriae* dans le pharynx, le nez ou sur la peau.

## Tétanos

Le tétanos est une intoxication dont la principale manifestation est un dysfonctionnement neuromusculaire causé par une puissante exotoxine sécrétée par *Clostridium tetani*. La vaccination est très efficace, elle offre une protection durable et elle est recommandée pour l'ensemble de la population. Le nombre de cas signalés annuellement au Canada se situe entre un et sept, la moyenne s'établissant à cinq. Le dernier décès a été enregistré en 1995. La maladie continue de frapper presque exclusivement les personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées ou dont les antécédents vaccinaux sont inconnus ou incertains.

Les spores de *C. tetani* sont ubiquitaires. L'immunité naturelle contre la toxine tétanique n'existe pas. Par conséquent, la primovaccination universelle et l'administration programmée de doses de rappel visant à maintenir des taux d'antitoxine tétanique adéquats sont nécessaires pour protéger tous les groupes d'âges. La protection contre la maladie est attribuable au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la toxine tétanique. L'anatoxine tétanique est un antigène très efficace, et une série de primovaccination complète procure généralement des taux sériques d'antitoxine d'au moins 0,01 unité d'antitoxine par millilitre. Ces taux seraient protecteurs. La protection persisterait pendant au moins 10 ans.

## Coqueluche

La coqueluche est une maladie des voies respiratoires causée par *Bordetella pertussis*. Très contagieuse, la coqueluche peut frapper à tout âge, mais elle est plus grave chez les nourrissons.

Une étude menée en Allemagne visait à évaluer l'efficacité du vaccin contre la coqueluche suivant une primovaccination partielle et complète pour prévenir les hospitalisations attribuables à la coqueluche dans des conditions naturelles. Les données ont été recueillies par un système de surveillance active national en milieu hospitalier. Suivant une dose du vaccin, l'efficacité du vaccin atteignait 68 %, augmentant à 91,8 % après la deuxième dose. L'efficacité de la 3<sup>e</sup> et de la 4<sup>e</sup> dose du vaccin acellulaire a été estimée à 99,8 % et 98,6 %, respectivement.

Les composantes antigéniques de *B. pertussis* qui sont réputées jouer un rôle dans la protection immunitaire comprennent la toxine coquelucheuse, l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine. Quoique le rôle de ces antigènes dans l'établissement de la protection immunitaire chez l'humain ne soit pas bien compris, des essais cliniques visant à évaluer des vaccins DTC acellulaires au stade expérimental fabriqués par GlaxoSmithKline ont corroboré l'efficacité du vaccin à trois composantes INFANRIX (DCaT). Des données publiées récemment laissent supposer que la toxine coquelucheuse et la pertactine jouent un rôle plus important dans l'établissement de la protection contre la coqueluche.

Deux essais cliniques publiés ont démontré qu'INFANRIX, vaccin contenant trois antigènes coquelucheux, soit l'anatoxine coquelucheuse (AC), l'hémagglutinine (FHA) et la pertactine, prévient efficacement la coqueluche telle que définie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ainsi que la coqueluche moins sévère sur le plan clinique quand on l'administre dans le cadre d'une série de primovaccination.

Un essai à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo (DT) mené en Italie, commandité par les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, a permis d'évaluer la protection immunitaire absolue que confère INFANRIX à des sujets qui le reçoivent à l'âge de 2, de 4 et de 6 mois. Au total, 15 601 nourrissons ont été immunisés par un de deux vaccins acellulaires DTC à trois composantes (contenant de l'AC, de la FHA et de la pertactine), par un vaccin DTC à cellules entières fabriqué par Sanofi Pasteur ou par un vaccin DT seulement. La durée moyenne du suivi a été de 17 mois, à compter du 30<sup>e</sup> jour suivant l'administration de la troisième dose de vaccin. La population sur laquelle a porté l'analyse primaire de l'efficacité vaccinale comprenait 4481 sujets ayant reçu INFANRIX, 4348 sujets ayant reçu le vaccin DTC à cellules entières et 1470 sujets ayant reçu le vaccin DT. Après trois doses, la protection immunitaire conférée par INFANRIX contre la coqueluche classique telle que définie par l'OMS (toux paroxystique durant 21 jours ou plus et infection confirmée par culture et/ou analyse sérologique) a atteint 84 % (IC à 95 % : de 76 % à 89 %), tandis que celle conférée par le vaccin DTC à cellules entières a atteint 36 % (IC à 95 % : de 14 % à 52 %). Quand on eut élargi la définition de la coqueluche de façon à englober la coqueluche moins sévère sur le plan clinique en regard du type et de la durée de la toux, l'infection étant confirmée par culture et/ou analyse sérologique, l'efficacité d'INFANRIX a atteint 71 % (IC à 95 % : de 60 % à 78 %) contre toute présence de toux durant > 7 jours et 73 % (IC à 95 % : de 63 % à 80 %) contre toute présence de toux durant ≥ 14 jours. Le suivi plus long dans le cadre de l'essai mené en Italie a montré qu'après trois doses la protection immunitaire absolue conférée par INFANRIX contre la coqueluche telle que définie par l'OMS est demeurée élevée, atteignant 84 % chez les enfants âgés de 4 ans ou moins.

Un essai prospectif à l'insu visant à évaluer la protection immunitaire a également été mené en Allemagne sur la base d'une méthodologie axée sur les contacts familiaux. En prévision de cet essai, plus de 22 000 enfants vivant dans six régions d'Allemagne ont reçu trois doses d'INFANRIX, à l'âge de 3, de 4 et de 5 mois, dans le cadre d'un vaste essai portant sur l'innocuité et l'immunogénicité. Les nourrissons qui n'ont pas participé à cet essai pouvaient avoir reçu un vaccin DTC à cellules entières (fabriqué par Chiron Behring, Allemagne) ou un vaccin DT. Le calcul de l'efficacité vaccinale se fondait sur les taux d'attaque de coqueluche chez les contacts familiaux classés en fonction de l'état vaccinal. Sur 173 contacts familiaux non vaccinés, 96 ont contracté la coqueluche telle que définie par l'OMS (toux paroxystique durant 21 jours ou plus et infection confirmée par culture et/ou analyse sérologique), comparativement à 7 contacts sur 112 immunisés par INFANRIX et à 1 contact sur 75 immunisés par un vaccin DTC à cellules entières. La protection immunitaire conférée par INFANRIX a atteint 89 % (IC à 95 % : de 77 % à 95 %) et n'a présenté aucun signe de diminution jusqu'à l'administration de la dose de rappel. La protection immunitaire conférée par le vaccin DTC à cellules entières a atteint 98 % (IC à 95 % : de 83 % à 100 %). Quand on eut élargi la définition de la coqueluche de façon à englober la coqueluche moins sévère sur le plan clinique, l'infection étant confirmée par culture et/ou analyse sérologique, l'efficacité d'INFANRIX a atteint 67 % (IC à 95 % : de 52 % à 78 %) contre toute présence de toux durant ≥ 7 jours et 81 % (IC à 95 % : de 68 % à 89 %) contre une toux paroxystique durant ≥ 7 jours. Les taux d'efficacité correspondants d'INFANRIX contre toute présence de toux ou une toux paroxystique durant ≥ 14 jours ont atteint 73 % (IC à 95 % : de 59 % à 82 %) et 84 % (IC à 95 % : de 71 % à 91 %), respectivement.

## Hépatite B

On sait que plusieurs virus de l'hépatite (p. ex. A, B, C, D, E) causent une infection générale entraînant des altérations pathologiques importantes au niveau du foie. L'hépatite B peut avoir de graves conséquences, notamment une nécrose hépatique massive aiguë, une hépatite chronique active et une cirrhose hépatique. Selon les estimations, plus de 350 millions de personnes dans le monde seraient infectées de façon persistante par le virus de l'hépatite B.

Au nombre des nourrissons infectés, très peu (5 – 10 %) se rétablissent complètement; la majorité (jusqu'à 90 %) deviennent porteurs chroniques. Le risque de devenir porteur chronique diminue avec l'âge (de 25 % à 50 % chez les enfants de < 5 ans, et de 6 % à 10 % chez les adultes). Les sujets qui deviennent des porteurs chroniques peuvent infecter d'autres personnes et présentent un risque accru de cirrhose ou de cancer primitif du foie.

Parmi les facteurs impliqués dans la constitution de ce cancer, l'hépatite B peut être le plus important. Compte tenu des conséquences graves de l'infection, l'immunisation universelle doit être envisagée.

Les mères infectées par le virus de l'hépatite B peuvent transmettre l'infection à leur enfant à sa naissance, ou peu de temps après, si elles sont porteuses de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) ou si elles présentent une infection évolutive durant le troisième trimestre de la grossesse. Les nourrissons infectés deviennent généralement des porteurs chroniques. Par conséquent, le dépistage de l'hépatite B chez les femmes enceintes est recommandé. Selon le *Guide canadien d'immunisation*, les mesures de prévention de l'hépatite B devraient englober des programmes d'immunisation universelle des enfants, de dépistage universel de l'AgHBs chez toutes les femmes enceintes, de prophylaxie pré-exposition à l'intention des groupes à risque élevé, et de prophylaxie post-exposition pour toutes les personnes exposées à l'infection, en particulier les nourrissons dont la mère est infectée par le VHB. Il n'y a aucun traitement spécifique de l'hépatite B aiguë. En revanche, les gens qui développent des anticorps anti-HBs après une infection évolutive acquièrent généralement une immunité durable. Il est reconnu que des titres  $\geq 10$  mUI/mL d'anticorps dirigés contre l'AgHBs confèrent une protection contre l'hépatite B. La séroconversion correspond à des titres d'anticorps  $\geq 1$  mUI/mL.

## Poliomyélite

Le poliovirus est un entérovirus qui appartient à la famille des picornavirus. Trois sérotypes du poliovirus ont été identifiés (types 1, 2 et 3). Très contagieux, le poliovirus se transmet principalement de personne à personne par voie féco-orale. L'infection peut être transmise indirectement par contact avec la salive ou les fèces d'une personne infectée ou avec de l'eau contaminée, usée ou non.

La réplication du poliovirus dans le pharynx et l'intestin est suivie d'une phase virémique au cours de laquelle une atteinte du système nerveux central peut survenir. Bien que les infections à poliovirus soient asymptomatiques ou causent des symptômes non spécifiques (fébricule, malaise, anorexie et mal de gorge) chez 90 % à 95 % des sujets, de 1 % à 2 % des personnes infectées souffriront de la forme paralytique de la maladie.

La maladie due au virus indigène a été éliminée après l'introduction des vaccins inactivés contre le poliovirus (VPI) au Canada en 1955. Depuis 1980, 12 cas de poliomyélite paralytique ont été signalés au



Canada; dans 11 de ces cas, il a été établi qu'il s'agissait de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV), faisant suite à un vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Le dernier cas signalé de PPAV remonte à 1995.

Au total, 47 études menées chez plus de 19 000 nourrissons et enfants dans des pays industrialisés et des pays en développement ont porté sur le vaccin antipoliomyélitique inactivé à efficacité accrue de GlaxoSmithKline, sous forme de VPI trivalent ou dans des associations à base de DCaT-VPI.

### ***Haemophilus Influenzae* de type b**

*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) était la principale cause de méningite bactérienne et une cause importante d'autres infections invasives graves chez les jeunes enfants avant l'introduction d'autres vaccins anti-Hib. Environ 55 % à 65 % des enfants touchés étaient atteints de méningite alors que le reste souffrait d'épiglottite, de bactériémie, de cellulite, de pneumonie ou d'arthrite septique. Le taux de létalité de la méningite est de l'ordre de 5 %. En outre, des séquelles neurologiques graves sont observées chez 10 % à 15 % des survivants et 15 % à 20 % sont atteints de surdité (grave dans 3 % à 7 % des cas).

Avant l'introduction des vaccins conjugués anti-Hib au Canada en 1988, on dénombrait environ 2000 cas d'infection à Hib chaque année. Depuis lors, l'incidence totale de la maladie a chuté de plus de 99 %. Aujourd'hui, la majorité des cas survient chez les enfants qui sont trop âgés pour avoir reçu la primovaccination. En 1998, seulement 15 cas ont été dénombrés chez des enfants âgés de < 5 ans.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) entre 2 et 8 °C. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette. On recommande l'usage immédiat du vaccin après sa reconstitution. Néanmoins, il a été démontré qu'après sa reconstitution le vaccin demeurerait stable pendant 8 heures à 21 °C.

**Ne pas congeler.** Jeter le vaccin s'il a été congelé.

Protéger de la lumière.

Respecter les conditions de conservation recommandées pendant le transport.

Les données sur la stabilité indiquent que les composantes du vaccin demeurent stables à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant 72 heures. Ces données ne visent qu'à guider les professionnels de la santé dans les cas d'écart de température durant le transport.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B (recombinant), un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b

#### Caractéristiques du produit

INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) contient des anatoxines diphtérique et tétanique associées, l'antigène de surface recombinant de l'hépatite B, trois antigènes coquelucheux purifiés (anatoxine coquelucheuse [AC], hémagglutinine filamenteuse [FHA] et pertactine [protéine de membrane externe de 69 kilodaltons]), adsorbés sur des sels d'aluminium, ainsi que les poliovirus de types 1, 2 et 3 inactivés et purifiés, et un polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* de type b conjugué à l'anatoxine tétanique.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.2 Résultats des études

L'immunogénicité d'INFANRIX hexa a fait l'objet d'études cliniques menées chez des nourrissons âgés d'au moins 6 semaines. Le vaccin a été évalué selon des calendriers de primovaccination de 2 et 3 doses, y compris le calendrier du programme élargi d'immunisation, et comme dose de rappel. Les résultats de ces études cliniques sont résumés ci-dessous.

#### Réponse immunitaire à une série de trois doses d'INFANRIX hexa administrées comme primovaccination

Un total de 14 600 doses d'INFANRIX hexa (anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B [recombinant], un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b) ont été administrées à 4890 nourrissons âgés de 6 mois et plus dans le cadre d'une primovaccination lors d'études cliniques.

Une étude menée aux É.-U. a permis d'évaluer les réponses immunitaires à chacun des antigènes que contient INFANRIX hexa au moyen d'échantillons de sérum prélevés 1 mois après l'administration de la troisième dose de vaccin, comparativement aux réponses immunitaires obtenues après l'administration simultanée, en des points d'injection différents, de vaccins offerts dans le commerce (INFANRIX (vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire), ENGERIX-B (vaccin contre l'hépatite B [recombinant], vaccin anti-Hib et vaccin antipoliomyélitique oral). Le calendrier de vaccination prévoyait une administration à l'âge de 2, de 4 et de 6 mois. Un mois après l'administration de la troisième dose

d'INFANRIX hexa, les taux de réponse immunitaire à chaque antigène étaient comparables aux taux observés après que des vaccins ont été administrés séparément (voir le [Tableau 3](#)).

L'immunogénicité d'INFANRIX hexa a été évaluée dans le cadre de trois études réunissant quelque 300 nourrissons prématurés (nés après 24 à 36 semaines de grossesse) suivant une série de primovaccination de 3 doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité d'une dose de rappel administrée à l'âge de 18 à 24 mois a été évaluée chez environ 200 nourrissons prématurés (voir [Immunogénicité chez les nourrissons prématurés \(série de 3 doses administrées comme primovaccination\)](#) ci-dessous).

**Tableau 3 – Réponse immunitaire à chaque antigène après l'administration d'INFANRIX hexa, comparativement à INFANRIX, à ENGERIX-B, au vaccin anti-Hib et au VPO (un mois après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose)**

	INFANRIX hexa (N = 78-106)	INFANRIX, ENGERIX-B, vaccin anti-Hib, VPO (N = 71-98)
Antidiphthériques % ≥ 0,1 UI/mL MGT	100,0 1,431	99,0 1,009
Antitétaniques % ≥ 0,1 UI/mL MGT	100,0 1,979	100,0 1,486
Anticoquelucheux (RV) % R MGT	99,0 67,4	97,9 41,8
Anti-FHA (RV) % R MGT	100,0 288,0	98,7 302,8
Anti-pertactine (RV) % R MGT	96,2 168,2	95,8 136,9
Anti-HBs % ≥ 10 mUI/mL MGT	99,1 1239,5	100,0 934,3
Antipoliomyélitiques (polio de type 1) % ≥ 8 MGT	100,0 494,8	98,6 1278,2
Antipoliomyélitiques (polio de type 2) % ≥ 8 MGT	98,8 507,4	100,0 1350,4
Antipoliomyélitiques (polio de type 3) % ≥ 8 MGT	98,8 1275,1	98,6 367,5

Anti-PRP % ≥ 0,15 mcg/mL	100,0	96,9
Anti-PRP % ≥ 1,0 mcg/mL	84,0	91,8
MGT	2,648	5,527

VPO fabriqué par Wyeth

OmniHib fabriqué par Sanofi Pasteur

% R = chez des sujets séronégatifs au départ : apparition d'anticorps (titre ≥ 5 unités ELISA/mL); chez des sujets séropositifs au départ : minimalement, maintien du titre d'anticorps existant avant la vaccination

MGT = moyenne géométrique des titres

FHA = hémagglutinine filamenteuse

HBs = antigène de surface de l'hépatite B

RV = réponse au vaccin (On entend par réponse au vaccin l'apparition d'anticorps chez des sujets séronégatifs au départ ou, minimalement, le maintien des titres d'anticorps existant avant la vaccination chez des sujets séropositifs au départ.)

Polio = poliovirus

PRP = polyribosylribitolphosphate

Des essais cliniques ont permis d'étudier la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin dans le cadre de divers calendriers de vaccination (c.-à-d. 2, 3, 4 mois; 3, 4, 5 mois; 2, 4, 6 mois; 3, 5, 11 mois; 1,5, 2,5, 3,5 mois). Les résultats obtenus à l'égard de chaque composante dans toutes les études cliniques sont résumés ci-dessous.

### Composante DCaT :

#### **Données immunologiques :**

Un mois après l'administration des 3 doses de la série de primovaccination, de 98,5 à 100 % des nourrissons qui avaient reçu INFANRIX hexa présentaient des titres d'anticorps antitétaniques et antidiphthériques ≥ 0,1 UI/mL.

Après l'administration d'une 4<sup>e</sup> dose d'INFANRIX hexa dans la seconde année d'existence, 100 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps antitétaniques et antidiphthériques ≥ 0,1 UI/mL.

Un mois après l'administration des 3 doses de la série de primovaccination, le taux de réponse global à chacun des trois antigènes coquelucheux (AC, FHA, pertactine) atteignait 97,2-99,3 %, 95,2-100 % et 95,9-99,3 %, respectivement.

Après l'administration d'une 4<sup>e</sup> dose d'INFANRIX hexa dans la seconde année d'existence, une réponse secondaire contre chacun des antigènes coquelucheux a été observée chez au moins 97,2 %, 94,1 % et 100 % des nourrissons vaccinés, respectivement. Comme il n'existe aucune corrélation sérologique avec la protection contre la coqueluche, l'efficacité de la composante coquelucheuse dépend pour l'instant des essais sur l'efficacité décrits ci-dessous.

#### **Données sur la protection immunitaire :**

L'efficacité de la composante DCaT contre la coqueluche classique telle que définie par l'OMS (toux paroxystique durant  $\geq 21$  jours) a été démontrée suivant une primovaccination de 3 doses dans les études présentées ci-dessous au [Tableau 4](#).

**Tableau 4 – Données sur la protection immunitaire après une primovaccination de 3 doses**

Étude	Pays	Calendrier	Efficacité vaccinale	Considérations
Étude portant sur les contacts familiaux (prospective, à l'insu)	Allemagne	3, 4 et 5 mois	88,7 %	D'après les données recueillies sur les contacts secondaires dans des ménages où existait un cas de référence de coqueluche classique.
Étude sur l'efficacité (commanditée par les NIH)	Italie	2, 4 et 6 mois	84 %	Dans un suivi de la même cohorte, la protection immunitaire a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin de la série de primovaccination complète et ce, sans qu'il y ait eu administration d'une dose de rappel anticoquelucheuse.

**Composante anti-hépatite B :**

Après l'administration d'INFANRIX hexa en une série de primovaccination complète, de 98,5 à 100 % des nourrissons ont présenté des titres d'anticorps protecteurs  $\geq 10$  mUI/mL.

Un mois après l'administration de la dose de rappel, réalisée 18 mois après la primovaccination, de 97 à 100 % de ces sujets ont présenté des titres protecteurs  $\geq 10$  mUI/mL.

**Composante VPI :**

Un mois après la primovaccination, les taux de séroprotection contre chacun des trois sérotypes (types 1, 2 et 3) ont atteint de 99,2 à 100 %, de 94,5 à 99,0 % et de 98,8 à 100 %, respectivement.

Après l'administration de la dose de rappel, au moins 98,5 %, 98,5 % et 100 % des nourrissons ont présenté une séroprotection contre les trois sérotypes, respectivement.

**Composante anti-Hib :**

Un mois après la fin de la série de primovaccination complète, la concentration moyenne géométrique (CMG) des anticorps allait de 1,52 à 3,53 mcg/mL, et entre 93,5 et 100 % des sujets présentaient des titres d'anticorps atteignant  $\geq 0,15$  mcg/mL.

Un mois après l'administration de la dose de rappel dans la seconde année d'existence, la CMG allait de 19,1 à 94,0 mcg/mL, et de 99,5 à 100 % des sujets présentaient des titres d'anticorps atteignant  $\geq 0,15$  mcg/mL.

Ces CMG sont numériquement inférieures par rapport à celles que l'on obtient en administrant séparément la composante anti-Hib; cependant, elles ne diffèrent pas de celles que procurent des vaccins témoins DCaT-Hib et DCaT-VPI-Hib.

L'induction d'une mémoire immunologique s'est révélée une partie importante et intrinsèque de la réponse immunitaire suivant l'administration de vaccins anti-Hib conjugués. Les enfants vaccinés par INFANRIX hexa présentaient une réponse anamnétique (définie par une augmentation rapide et substantielle du taux d'anticorps) à l'exposition subséquente à l'antigène.

### **Immunogénicité chez les nourrissons prématurés (série de 3 doses administrées comme primovaccination)**

Un mois après la primovaccination de 3 doses, au moins 98,7 % des sujets présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs contre la diphtérie, le tétanos et les poliovirus de types 1 et 2; au moins 90,9 % présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs contre l'hépatite B, le PRP et les antigènes de poliovirus de type 3; et tous les sujets étaient séropositifs pour les antigènes FHA et PRN alors que 94,9 % étaient séropositifs pour les antigènes de la coqueluche.

Un mois après l'administration de la dose de rappel, au moins 98,4 % des sujets présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes sauf ceux de la coqueluche (au moins 96,8 %) et de l'hépatite B (au moins 88,7 %). La réponse à la dose de rappel en fonction du facteur d'augmentation des concentrations d'anticorps (de 15 à 235 fois) indique que les nourrissons prématurés avaient été adéquatement vaccinés par INFANRIX hexa contre tous les antigènes.

Une étude de suivi réunissant 74 nourrissons prématurés a révélé que 85,3 % des enfants présentaient toujours des titres d'anticorps séroprotecteurs contre l'hépatite B et qu'au moins 95,7 % des enfants présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs contre les trois types de poliovirus et le PRP environ 2,5 à 3 ans après l'administration de la dose de rappel.

### ***Expérience post-commercialisation :***

Une vaste étude de pharmacovigilance menée en Allemagne a permis d'étudier l'efficacité de la composante anti-Hib d'INFANRIX hexa. Au cours d'une période de suivi de 7 ans, l'efficacité de la composante anti-Hib de deux vaccins hexavalents, dont INFANRIX hexa, s'élevait à 89,6 % pour une série complète de primovaccination de 3 doses et à 100 % pour une série complète de primovaccination en plus d'une dose de rappel (sans égard au vaccin Hib utilisé pour la primovaccination).

### ***Persistance de la réponse immunitaire :***

La persistance de la réponse immunitaire à un calendrier de primovaccination de 3 doses suivi d'une dose de rappel par INFANRIX hexa a été évaluée chez des enfants âgés de 4 à 8 ans. La protection immunitaire contre les trois types de poliovirus et le PRP a été observée chez au moins 91,0 % des enfants et contre la diphtérie et le tétanos chez au moins 64,7 % des enfants. Au moins 25,4 % (anticoquelucheux), 97,5 % (anti-FHA) et 87,0 % (anti-PRN) des enfants présentaient des taux de séropositivité contre les composantes coquelucheuses.

Pour ce qui est de l'hépatite B, il a été démontré que les titres d'anticorps séroprotecteurs suivant un calendrier de primovaccination de 3 doses plus une dose de rappel par INFANRIX hexa persistent chez  $\geq 85$  % (IC à 95 % : de 82,3 % à 88,7 %) des sujets âgés de 4 à 5 ans, chez  $\geq 72$  % (IC à 95 % : de 70,0 % à

78,0 %) des sujets âgés de 7 à 8 ans, chez  $\geq 60$  % (IC à 95 % : de 54,6 % à 66,1 %) des sujets âgés de 12 à 13 ans et chez  $\geq 53,7$  % (IC à 95 % : de 47,6 % à 59,8 %) des sujets âgés de 14 à 15 ans. En outre, suivant un calendrier de primovaccination de 2 doses plus une dose de rappel, les titres d'anticorps séroprotecteurs contre l'hépatite B ont persisté chez  $\geq 48$  % (IC à 95 % : de 38,0 % à 58,9 %) des sujets âgés de 11 à 12 ans.

La mémoire immunologique de l'hépatite B a été confirmée chez les enfants de 4 à 15 ans. Ces derniers avaient reçu INFANRIX hexa comme primovaccination et dose de rappel au cours de la première enfance suivie d'une dose additionnelle d'un vaccin monovalent contre le VHB, la protection immunitaire ayant été observée chez au moins 93 % (IC à 95 % : de 89,6 % à 96,0 %) des sujets.

### **Réponse immunitaire au vaccin INFANRIX hexa administré comme série de primovaccination de 2 doses**

À la suite d'une vaccination complète selon un calendrier de primovaccination de 2 doses et une dose de rappel par INFANRIX hexa, au moins 97,9 % des sujets ont développé des titres d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes du vaccin (voir le [Tableau 5](#)).

**Tableau 5 – Pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps égaux ou supérieurs à la valeur seuil et des titres MGC et MGT un mois après la primovaccination de deux doses (post-dose 2) et un mois après l'administration d'une dose de rappel (post-dose 3) par INFANRIX hexa**

Anticorps (valeur seuil)	Vaccination à 2, 4 et 12 mois	
	Post-dose 2 N = 223 (1 étude)	Post-dose 3 N = 196 (1 étude)
	%	%
Antidiphtériques (0,1 UI/mL) <sup>†</sup>	99,6	100,0
MGC	1,197	5,307
Antitétaniques (0,1 UI/mL) <sup>†</sup>	100	100,0
MGC	1,380	4,720
Anticoquelucheux (5 U.El./mL)	100	99,5
MGC	49,3	86,1
Anti-FHA (5 U.El./mL)	100	100,0
MGC	172,3	451,2
Anti-PRN (5 U.El./mL)	99,6	100,0
MGC	74,5	242,9
Anti-HBs (10 mUI/mL) <sup>†</sup>	99,5	99,8
MGC	-	-
Anti-polio de type 1 (1/8 de dilution) <sup>†</sup>	89,6	98,4
MGT	28,3	313,7
Anti-polio de type 2 (1/8 de dilution) <sup>†</sup>	85,6	98,4
MGT	25,1	429,2
Anti-polio de type 3 (1/8 de dilution) <sup>†</sup>	92,8	97,9
MGT	62,2	541,9



Anticorps (valeur seuil)	Vaccination à 2, 4 et 12 mois	
	Post-dose 2 N = 223 (1 étude)	Post-dose 3 N = 196 (1 étude)
	%	%
Anti-PRP (0,15 mcg/mL) <sup>†</sup>	84,3	100,0*
MGC	0,671	13,737

N = nombre de sujets

\* Post-dose de rappel, 94,4 % des sujets selon le calendrier à 2, 4 et 12 mois présentaient une concentration anti-PRP  $\geq$  1 mcg/mL reconnue comme étant un signe de protection à long terme.

<sup>†</sup> valeurs seuils reconnues comme étant un signe de protection

### **Immunogénicité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères ayant reçu le vaccin dcaT (BOOSTRIX) pendant la grossesse**

Au cours de deux études cliniques (DTPA-048 et DTPA-049), plus de 500 nourrissons et jeunes enfants dont la mère avait reçu le vaccin BOOSTRIX ou un placebo après 27 semaines de grossesse, ont reçu une primovaccination et une vaccination de rappel par INFANRIX hexa et Prevnar\* 13. La réponse des anticorps dirigés contre les antigènes de la diphtérie, du tétanos, de l'hépatite B, des poliovirus inactivés, d'*Haemophilus influenzae* de type b ou du pneumocoque était comparable chez les nourrissons/jeunes enfants dont la mère était vaccinée et ceux dont la mère ne l'était pas. Des titres inférieurs d'anticorps contre tous les antigènes de la coqueluche (PT, FHA et PRN) ont été observés après la primovaccination, et contre les antigènes PT et FHA après la vaccination de rappel chez les nourrissons/jeunes enfants dont la mère était vaccinée comparativement à ceux dont la mère ne l'était pas. Toutefois, de 92,1 % à 98,1 % des sujets nés de mères vaccinées ont présenté une réponse (les titres d'anticorps mesurés après la vaccination de rappel étaient d'au moins 2 fois plus élevés que ceux mesurés avant la vaccination de rappel) contre ces antigènes de la coqueluche après la dose de rappel.

\* Marque de commerce de Wyeth LLC.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU VACCIN

#### INFANRIX hexa

**Anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B (recombinant), un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Haemophilus influenzae* de type b**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **INFANRIX hexa**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**INFANRIX hexa**.

#### **Pour quoi INFANRIX hexa est-il utilisé?**

INFANRIX hexa est un vaccin qui protège les enfants contre les maladies suivantes : diphtérie (une maladie des voies respiratoires et de la peau), tétanos, coqueluche, hépatite B, poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b.

La vaccination est le meilleur moyen de protection contre ces maladies.

#### **Comment INFANRIX hexa agit-il?**

INFANRIX hexa agit en aidant l'organisme de votre enfant à produire ses propres anticorps contre ces maladies.

#### **Quels sont les ingrédients dans INFANRIX hexa?**

Ingrédients médicinaux : anatoxines diphtérique et tétanique associées, antigène de surface de l'hépatite B (recombinant), trois antigènes coquelucheux purifiés [anatoxines coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse et pertactine (protéine de membrane externe de 69 kilodaltons)], les poliovirus de types 1, 2 et 3 inactivés et un polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* de type b conjugué. Aucune des composantes du vaccin n'est infectieuse. Vous ne pouvez pas contracter les maladies par le vaccin INFANRIX hexa.

Ingrédients non médicinaux : aluminium (sous forme de sels d'aluminium), lactose, milieu 199, chlorure de sodium et eau pour injection. Résidus entrant dans le procédé de fabrication : phosphate disodique, formaldéhyde, glutaraldéhyde, glycine, phosphate monopotassique, sulfate de néomycine, sulfate de polymyxine B, polysorbate 20 et 80 et chlorure de potassium.

#### **INFANRIX hexa est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Suspension pour injection, accompagnée des composantes suivantes :

- PEDIARIX, présenté sous forme de suspension trouble pour injection dans une seringue préremplie de verre;
- vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type b, présenté sous forme de pastille dans une fiole de verre.

Les deux composantes sont mélangées ensemble avant d'être administrées à votre enfant.

**INFANRIX hexa ne doit pas être utilisé si :**

- votre enfant a une allergie connue à l'un des constituants du vaccin (voir [Quels sont les ingrédients d'INFANRIX hexa?](#), Ingrédients non médicinaux) ou a présenté des signes d'une réaction allergique après une dose antérieure de ce vaccin ou toute injection renfermant les composantes diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, poliovirus ou *Haemophilus influenzae* de type b. Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée, un essoufflement et l'enflure du visage ou de la langue;
- votre enfant a 7 ans ou plus;
- votre enfant a présenté des problèmes du système nerveux dans les 7 jours suivant la vaccination par un vaccin contre la coqueluche;
- votre enfant présente une infection ou une forte fièvre (supérieure à 38 °C). Une infection mineure comme un rhume ne présente pas de problème, mais consultez d'abord votre professionnel de la santé;
- votre enfant présente des difficultés respiratoires; veuillez consulter votre professionnel de la santé. Ces symptômes pourraient être plus fréquents au cours des trois premiers jours suivant la vaccination si votre enfant est né prématurément (à 24 semaines de grossesse ou moins).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir INFANRIX hexa, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- votre enfant a présenté des problèmes comme une forte fièvre, un collapsus ou un état rappelant l'état de choc ou des pleurs persistants durant 3 heures ou plus dans les 48 heures suivant la vaccination ou des convulsions, avec ou sans fièvre, dans les 3 jours suivant la vaccination par INFANRIX hexa ou un autre vaccin contre la coqueluche;
- le système immunitaire de votre enfant est affaibli, par exemple en raison d'une infection par le VIH ou de médicaments qui inhibent le système immunitaire, étant donné que votre enfant pourrait ne pas bénéficier de tous les bienfaits d'INFANRIX hexa;
- vous avez des antécédents familiaux de convulsions;
- votre enfant souffre de troubles neurologiques, y compris spasmes infantiles, épilepsie non maîtrisée ou encéphalopathie évolutive (maladie du cerveau);
- votre enfant a des problèmes de saignement ou a des bleus facilement. INFANRIX hexa doit être administré avec prudence puisqu'un saignement peut survenir après la vaccination;
- votre enfant présente une forte fièvre (supérieure à 38 °C);
- votre enfant présente des allergies;
- votre enfant prend tout autre médicament ou a récemment reçu un autre vaccin;
- votre enfant présente de graves problèmes de santé;
- votre enfant a moins de 6 semaines.

Un évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection au moyen d'une aiguille. Par conséquent, informez le professionnel de la santé si votre enfant a déjà perdu connaissance par le passé lors d'une injection.

Une incidence élevée de fièvre (> 39,5 °C) a été signalée chez les nourrissons et les enfants recevant INFANRIX hexa et un vaccin antipneumococcique conjugué (PREVNAR\*, PREVNAR\* 13 ou SYNFLORIX) par rapport aux nourrissons et aux enfants ayant reçu uniquement INFANRIX hexa.

Des taux accrus de déclaration de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et de collapsus ou état rappelant l'état de choc ont été observés avec l'administration concomitante d'INFANRIX hexa et PREVNAR\* 13.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits et les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec INFANRIX hexa :**

Comme c'est le cas avec les autres vaccins, INFANRIX hexa ne doit pas être utilisé chez les enfants qui suivent un traitement anticoagulant (médicament qui prévient la formation de caillot de sang), sauf si les bienfaits l'emportent nettement sur les risques. Consultez votre professionnel de la santé.

Les enfants qui reçoivent un traitement immunosuppresseur (médicament qui abaisse la réponse immunitaire normale de l'organisme) devraient retarder la vaccination par INFANRIX hexa jusqu'à ce qu'ils aient terminé le traitement depuis 3 mois; sinon ils ne seront pas entièrement protégés contre la maladie.

**Modalités d'administration d'INFANRIX hexa :**

#### **Dose habituelle**

Votre enfant recevra 2 ou 3 doses du vaccin par voie intramusculaire (dans un muscle) après qu'un intervalle d'au moins un mois se soit écoulé entre chaque dose. Votre professionnel de la santé vous indiquera à quel moment revenir pour recevoir la prochaine dose et si une dose de rappel est nécessaire. INFANRIX hexa ne doit pas être administré à votre enfant avant l'âge de 6 semaines.

#### **Surdosage**

Si vous pensez que votre enfant a reçu une trop grande quantité d'INFANRIX hexa, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même s'il ne présente pas de symptômes.
---

#### **Dose oubliée**

Si votre enfant ne reçoit pas une injection prévue, consultez votre professionnel de la santé et fixez un autre rendez-vous.

Assurez-vous que votre enfant reçoive toute la série de vaccination. Sinon, il pourrait ne pas être complètement protégé contre les maladies.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INFANRIX hexa?

Après avoir reçu INFANRIX hexa, votre enfant pourrait ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, contactez votre professionnel de la santé.

Comme tous les vaccins, INFANRIX hexa peut parfois occasionner des effets indésirables.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, chez des enfants de tout groupe d'âge, des réactions allergiques peuvent survenir très rarement (chez moins de 1 dose de vaccin sur 10 000). Une telle réaction peut être reconnue par des symptômes tels une éruption accompagnée d'une démangeaison au niveau des mains et des pieds, une enflure au niveau des yeux et du visage ainsi qu'une difficulté à respirer ou à avaler, une chute soudaine de la tension artérielle et une perte de connaissance. De telles réactions surviennent généralement avant de quitter le cabinet du professionnel de la santé. Toutefois, dans tous les cas, vous devriez consulter pour que votre enfant reçoive un traitement immédiat.

Consultez votre médecin sans délai si votre enfant présente un des effets secondaires graves suivants :

- collapsus;
- périodes d'inconscience ou absence de reconnaissance;
- convulsions (avec ou sans fièvre).

Ces effets secondaires sont survenus très rarement lors de l'administration d'autres vaccins contre la coqueluche. Ils surviennent généralement dans les 2 ou 3 jours suivant la vaccination.

### Autres effets secondaires :

Les effets secondaires très courants (fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 10) survenant suivant l'administration d'INFANRIX hexa sont : perte d'appétit, irritabilité, pleurs anormaux, agitation, douleur, rougeur et enflure au point d'injection, fièvre supérieure à 38 °C et somnolence.

Les effets secondaires courants (fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 100) survenant suivant l'administration d'INFANRIX hexa sont : nervosité, vomissements, diarrhée, enflure sur plus de 5 cm au point d'injection, fièvre supérieure à 39,5 °C, démangeaisons et bosse dure au point d'injection.

Les effets secondaires peu courants (fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 1000) survenant suivant l'administration d'INFANRIX hexa sont : infection des voies respiratoires supérieures, sensation de fatigue, toux et enflure sur une grande surface du membre injecté.

Les effets secondaires rares (fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 10 000) survenant suivant l'administration d'INFANRIX hexa sont : bronchite et éruption cutanée.

Les effets secondaires très rares (fréquence inférieure à 1 dose de vaccin sur 10 000) survenant suivant l'administration d'INFANRIX hexa sont : éruption cutanée, urticaire, sifflement ou toux, enflure des glandes du cou, des aisselles ou de l'aîne, saignement ou formation de bleus plus facilement que d'habitude, arrêt temporaire de la respiration. Chez les nourrissons très prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou avant) des écarts plus longs que la normale entre les respirations peuvent survenir pendant 2 à 3 jours suivant la vaccination, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de

la gorge, pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer, enflure au niveau du membre injecté et lésions au point d'injection.

Si ces symptômes persistent ou s'aggravent, mentionnez-le au professionnel de la santé.

Si votre enfant développe tout autre symptôme dans les jours suivant la vaccination, mentionnez-le au professionnel de la santé le plus tôt possible.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il se peut que votre enfant ne présente aucun effet secondaire suite à la vaccination.

Si votre enfant présente un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber ses activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins**

**Pour le grand public :** Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et GlaxoSmithKline Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

**Pour les professionnels de la santé :** Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ae-fi-essi-form-fra.php>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

#### **Entreposage**

Conserver INFANRIX hexa au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **Ne pas congeler.** Jeter le vaccin s'il a été congelé. Conserver dans l'emballage original afin de le protéger de la lumière.

On recommande l'usage immédiat du vaccin après sa reconstitution.

Ne pas utiliser le vaccin après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette. La date du dernier emploi correspond au dernier jour du mois indiqué.

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'INFANRIX hexa :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)), ou peut être obtenu auprès du fabricant en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 5 août 2021

*©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*

*Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

*\* Marque de commerce de Wyeth LLC.*