

Infanrix™

1 Dénomination du médicament

Infanrix™

Vaccin combiné contre la diphtérie (D) - le tétanos (T) et la coqueluche (acellulaire) (Pa).

2. Composition qualitative et quantitative

Infanrix™ contient les toxoïdes diphtériques et tétaniques ainsi que 3 antigènes de coqueluche purifiés [le toxoïde de coqueluche (TC), l'hémagglutinine filamenteuse (HAP) et la pertactine (protéine de membrane externe - 69 Kilo Dalton)] adsorbés sur des sels d'aluminium. Les toxines diphtériques et tétaniques qui ont été obtenues à partir de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani* sont détoxifiées et purifiées. Les composants acellulaires du vaccin coquelucheux (TC, HAP et pertactine) sont préparés par culture de *Bordetella pertussis* phase 1 d'où le TC, la HAP et la pertactine sont extraits, purifiés et traités au formaldéhyde ; le TC est irréversiblement détoxifié.

Les composants toxoïdes, diphtériques et tétaniques ainsi que le vaccin acellulaire coquelucheux sont adsorbés sur des sels d'aluminium. Le vaccin final est formulé en solution isotonique de chlorure de sodium. **Infanrix™** répond aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant la fabrication des substances biologiques et des vaccins antidiphtériques et antitétaniques. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée dans sa fabrication.

Une dose de 0,5 ml du vaccin ne contient pas moins de 30 unités internationales (UI) de toxoïde diphtérique, 40 UI de toxoïde tétanique, 25 mcg de TC, 25 mcg de HAP et 8mcg de pertactine.

3. Forme pharmaceutique

Suspension injectable.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Infanrix™ est indiqué pour la primovaccination active de tous les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.

Infanrix™ est indiqué comme dose de rappel pour les enfants qui ont été antérieurement immunisés par 3 ou 4 doses de vaccins DTPa ou de vaccins antidiphtériques, -tétaniques, -coquelucheux cellulaires (DTPw).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il faut administrer la dose de vaccin recommandée (0,5 ml).

Les systèmes de vaccination variant d'un pays à l'autre, il convient de suivre le programme propre à chaque pays et conforme aux diverses recommandations nationales. Le programme de primovaccination comprend 3 doses ainsi que des doses de rappel au cours de la deuxième et sixième année après la naissance.

Mode d'administration

Infanrix™ est prévu pour une injection intramusculaire profonde.

Toutefois, chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, **Infanrix™** doit être administré avec précaution, car chez ces patients, il peut se produire des saignements après administration intramusculaire: on exercera une pression ferme sur le site de l'injection pendant au moins deux minutes (sans frotter).

Infanrix™ ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

4.3 Contre-indications

Infanrix™ ne doit pas être administré aux sujets reconnus hypersensibles à un composant particulier du vaccin ou ayant déjà montré des signes d'hypersensibilité à la suite d'une administration antérieure d'**Infanrix™**, des vaccins antidiphtériques, -tétaniques ou -coquelucheux.

Infanrix™ est contre-indiqué chez l'enfant qui a souffert d'une encéphalopathie d'étiologie inconnue, apparue dans les 7 jours qui ont suivi la vaccination précédente contenant du vaccin anti-coquelucheux. Dans ce cas, le programme de vaccination doit être poursuivi avec les vaccins anti-diphtérique et tétanique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Il est cliniquement souhaitable de faire précéder la vaccination d'un examen des antécédents médicaux (surtout en ce qui concerne les vaccinations antérieures et l'apparition possible d'événements indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour d'autres vaccins, l'administration d'**Infanrix™** doit être retardée chez les sujets souffrant de fièvre aiguë. Cependant la présence d'une infection bénigne ne constitue pas une contre-indication à la vaccination. Si l'un des événements suivants est chronologiquement lié à l'injection des vaccins contenant le DTCa ou DTCw, il faut bien réfléchir avant de prendre la décision d'administrer des doses de vaccin suivantes qui contiendraient le composant coquelucheux. Dans certaines circonstances, par exemple une haute incidence de coqueluche, les avantages potentiels dépassent les risques possibles surtout lorsqu'on considère ces événements non associés à des séquelles permanentes. Les événements suivants étaient antérieurement considérés comme contre-indications du DTCw mais peuvent maintenant faire seulement l'objet de précautions générales:

- température ≥ 40,5°C dans les 48 heures qui suivent la vaccination, et pas en rapport avec une autre cause identifiable;
- collapsus ou état de choc (épisode hypotonie-hyperéactivité) dans les 48 heures qui suivent la vaccination;

- pleurs persistants, inconsolables ≥ 3 heures, dans les 48 heures qui suivent la vaccination;
- convulsions avec ou sans fièvre se produisant dans les 3 jours qui suivent la vaccination.

Chez les enfants présentant des troubles neurologiques évolutifs, notamment des spasmes infantiles, une épilepsie non contrôlée ou une encéphalopathie évolutive, il est préférable de différer la vaccination coquelucheuse (Pa ou Pw) jusqu'à ce que l'état soit corrigé ou stabilisé. Cependant, la décision d'administrer le vaccin contre la coqueluche doit être prise au cas par cas après avoir évalué attentivement les risques et les bénéfiques Des antécédents de convulsions fébriles ou d'antécédents familiaux de convulsions ne constituent pas une contre-indication. L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. Comme pour tous les vaccins injectables, il faut toujours pouvoir disposer rapidement de traitements et d'éléments de surveillance appropriés en cas de réaction anaphylactique due à l'administration du vaccin. Pour cette raison, le sujet vacciné doit rester sous surveillance médicale pendant 30 minutes après l'injection. Comme pour tous les vaccins anti-diphtérique, tétanique et coquelucheux, l'injection doit être faite en intramusculaire profonde et de préférence à un endroit différent pour chaque injection.

Chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, **Infanrix™** doit être administré avec précaution, car chez ces sujets, des saignements peuvent se produire à la suite d'une administration intramusculaire.

Infanrix™ ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
Infanrix™ peut être administré soit simultanément, soit à tout moment avant ou après d'autres vaccins infantiles.

Infanrix™ peut être mélangé dans la même seringue avec le vaccin **Hiberix™** *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ou avec d'autres vaccins PRP-T Hib.

Les autres vaccins injectables doivent toujours être administrés dans des lieux d'injection différents.

Chez les patients recevant une thérapie immuno-suppressive ou les patients souffrant d'immunodéficience, une réaction immunologique adéquate peut ne pas être obtenue.

4.6 Grossesse et allaitement

Infanrix™ n'étant pas destiné aux adultes, il n'existe pas de renseignements sur les mesures de sécurité à adopter lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou allaitante, et il n'existe pas d'étude animale adéquate sur la reproduction.

4.7 Effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Après l'administration du vaccin, les signes et symptômes ont été étroitement surveillés au cours d'études cliniques contrôlées et ont été enregristrés sur des fiches datées.

Le tableau suivant, basé sur les résultats d'études comparatives, résume les symptômes locaux qui ont été signalés dans les 48 heures qui suivaient la vaccination. La fréquence est exprimée en pourcentage de doses administrées.

Symptômes locaux sollicités (%)	Primo vaccin		Rappel			
	Infanrix™ (1275 doses)	DTCw (455 doses)	Infanrix™ après primo vaccin Infanrix™ (269 doses)	DTCw après primo vaccin DTCw (92 doses)	Infanrix™ après primo vaccin DTCw (273 doses)	DTCw après primo vaccin DTCw (91 doses)
Douleurs	2,5	19,1	15,6	55,4	15,8	59,3
Rougeurs (>2cm)	0,1	1,1	4,5	3,3	2,2	5,5
Tuméfactions (>2cm)	0	1,3	3,0	7,6	1,5	5,5

Les symptômes généraux qui ont été signalés lors des mêmes études comparatives et dans le même laps de temps sont résumés dans le tableau suivant.

Symptômes généraux sollicités (%)	Primo vaccin		Rappel			
	Infanrix™	DTCw	Infanrix™ après primo vaccin Infanrix™	DTCw après primo vaccin DTCw	Infanrix™ après primo vaccin DTCw	DTCw après primo vaccin DTCw
Fièvre ≥ 38°C (rectal)	9,9	42,2	26,8	64,1	29,3	63,7
Fièvre ≥ 39,5°C (rectal)	0,2	1,3	0,4	4,3	0,7	4,4
Pleurs persistants	5,2	11,9	8,6	14,7	2,6	11,0
Vomissements	3,0	4,4	3,3	7,6	2,6	2,2
Diarrhées	5,9	6,8	11,2	13,0	8,1	16,5
Manque de soif et d'appétit	4,2	20,7	7,1	43,5	12,5	29,7
Plus de sommeil que d'habitude, somnolence	9,3	13,6	10,4	31,5	10,3	14,3
Moins de sommeil que d'habitude / Agitation	9,3	16,7	12,3	32,6	7,7	16,5

D'autres études, qui évaluent le programme de primovaccination et l'administration de la dose de rappel, fournissent des données supplémentaires sur la sécurité. Ces études, qui comprennent des études non comparatives, ont confirmé le profil de sécurité du DTCa qui est résumé ci-dessus.

Des études ont été menées pour évaluer l'incidence d'oedèmes locaux après l'injection de rappel. La fréquence de ces réactions a été la suivante:

Très fréquent (≥ 10 %) : œdème local au site de l'injection (≤ 50 mm)

Fréquent (≥1/100, < 1/10) : œdème local au site de l'injection (> 50 mm)*

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) : oedème diffus du membre vacciné, impliquant parfois l'articulation adjacente.*

*Le risque de réaction oedémateuse après une injection de rappel est plus élevé chez les enfants ayant reçu en primovaccination des vaccins coquelucheux acellulaires que chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Un oedème local au site d'injection (> 50 mm) et un oedème diffus peuvent être plus fréquents (très fréquents et fréquents respectivement) lorsque l'injection de rappel est administrée entre 4 et 6 ans. Ces réactions disparaissent dans un délai moyen de 4 jours. Les symptômes suivants ont été signalés pour:

- primovaccination **Infanrix™** (un total de 11406 doses documentées): Epiderme et similaire (1% ou moins): dermatite. Système respiratoire (3% ou moins): toux, rhinite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures. Mécanisme de résistance (1% ou moins): otite moyenne.
- rappel d'**Infanrix™** à la suite de la primovaccination **Infanrix™** (un total de 2363 doses documentées): Système respiratoire (4% ou moins): toux, pharyngite, bronchite, autres infections des voies respiratoires supérieures, rhinite, affection respiratoire. Mécanisme de résistance (3% ou moins): infection virale, otite moyenne.
- rappel **Infanrix™** suivant la primovaccination DTCw (un total de 606 doses documentées): Système respiratoire (3% ou moins): toux, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite. Mécanisme de résistance (2% ou moins) : otite moyenne

Pharmacovigilance :

De très rares cas de réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques, ont été rapportés.

Des cas extrêmement rares de collapsus ou état de choc (épisode hypotonie-hyperéactivité) et des convulsions dans les 2 à 3 jours qui suivent la vaccination ont été signalés. Tous les sujets ont eu un rétablissement total et spontané sans séquelles. Oèdème de tout le membre vacciné.

4.9 Surdosage

Sans objet.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens, code ATC : J07AJ52

Réaction d'immunisation de la primo vaccination **Infanrix™:**

Un mois après le programme de primo-vaccination de 3 doses, dans les 6 premiers mois suivant la naissance, plus de 99% des nourrissons vaccinés avec **Infanrix™** avaient des titres d'anticorps de plus de 0,1 UI/ml pour la diphtérie et le tétanos.

Le vaccin contient les antigènes TC, FHA et pertactine, qui sont considérés comme ayant un rôle important dans la protection contre la coqueluche. Au cours des études cliniques, la réaction du vaccin à ces antigènes coquelucheux était supérieure à 95%.

Immunisation par rappel **Infanrix™:**

Après administration d'une dose de rappel d'**Infanrix™** dans la deuxième année suivant la naissance (13 à 24 mois) tous les nourrissons ayant eu la primo vaccination avaient des titres d'anticorps supérieurs à 0,1 UI/ml pour le tétanos et la diphtérie. La réponse de rappel aux antigènes coquelucheux a été constatée dans plus de 96% de ces nourrissons.

Efficacité de la protection d'Infanrix™**:**

L'efficacité de la protection d'**Infanrix™** contre la coqueluche typique, tel que défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (≥ 21 jours de toux paroxysmique avec confirmation de laboratoire) a été démontrée dans:

- une étude de contact familial prospective en aveugle, effectuée en Allemagne (programme de 3,4 et 5 mois). Sur la base des données recueillies par des contacts secondaires dans des familles où il y avait un cas indicateur de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin était de 88,7%. La protection contre la maladie bénigne confirmée en laboratoire, définie comme 14 jours ou plus de toux de tous types, était de 73%, et de 67% quand elle était définie comme 7 jours ou plus de toux de tous types.

- une étude d'efficacité subventionnée par le NIH et menée en Italie (programme de 2, 4, 6 mois). On a constaté que l'efficacité du vaccin était de 84%. Quand la définition de la coqueluche a été élargie afin d'inclure des cas moins sévères concernant le type et la durée des toux, on a calculé que l'efficacité de l'**Infanrix™** était de 71% pour plus de 7 jours de tout type de toux et 73% pour plus de 14 jours de tout type de toux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas nécessaire pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des essais de sécurité appropriés ont été réalisés.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde d'aluminium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Formaldéhyde et polysorbate 80 sont présents sous forme de résidu du processus de fabrication.

6.2 Incompatibilités

Infanrix™ ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans une même seringue, à l'exception d'**Hiberix™** et des autres vaccins PRP-T Hib.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et la boîte.

6.4 Précautions particulières de conservation

Infanrix™ doit être conservé entre +2°C et +8°C.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Infanrix™ est présenté sous forme de suspension trouble de couleur blanche en flacon de verre ou dans une seringue pré remplie. Un dépôt blanc et un surnageant transparent peuvent être observés durant la conservation.

Les flacons et seringues pré remplies sont en verre neutre de type I conforme aux prescriptions de la Pharmacopée Européenne.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

*Comment utiliser **Infanrix™***

Infanrix™ se présente sous la forme d'une suspension blanche trouble. Après conservation, on observe un dépôt blanc et un surnageant transparent. Bien agiter le vaccin afin d'obtenir une suspension blanche, trouble et homogène, et bien vérifier visuellement avant administration qu'il n'y ait pas de particules étrangères ni de variation d'aspect physique. Dans le cas contraire, jeter le vaccin.

*Comment mélanger **Infanrix™** et **Hiberix™***

On peut utiliser **Infanrix™** pour reconstituer le vaccin **Hiberix™** en vue d'une administration simultanée en une seule injection.

Hiberix™ se présente sous la forme d'un comprimé blanc dans un flacon et le vaccin est accompagné d'un diluant stérile transparent et incolore (salin) dans un second flacon ou seringue pré remplie. Jeter le diluant.

Le vaccin combiné DTPa-Hib doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu d'une seringue monodose pré remplie d'**Infanrix™** au flacon monodose contenant le comprimé blanc **Hiberix™**. Après avoir ajouté **Infanrix™** au comprimé d'**Hiberix™**, bien agiter le mélange jusqu'à ce que le comprimé **Hiberix™** soit totalement dissout dans la suspension d'**Infanrix™**.

Avant administration, vérifier que le vaccin combiné reconstitué ne présente pas de particules étrangères et/ou des aspects physiques différents. Dans les deux cas, jeter le vaccin reconstitué. Toujours utiliser une nouvelle aiguille pour administrer le vaccin. Après reconstitution, injecter immédiatement le vaccin.

Pour tout complément d'information, se référer au fabricant.

Hiberix et **Infanrix** sont des noms de marque.

1

© 2010 GlaxoSmithKline

International Data Sheet version 4 (15/12/2006)
© 2009 GlaxoSmithKline Group of Companies

Manufacturer/Fabricant/Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel: (32.2) 656 81 11 Fax: (32.2) 656 80 00

