

Infanrix™-IPV

1 Dénomination du médicament

Infanrix™-IPV

Vaccin mixte antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire et poliomyélitique inactivé

2 Composition qualitative et quantitative

Infanrix™-IPV contient l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et les trois antigènes coquelucheux purifiés [anatoxine pertussique (AP), hémagglutinine filamenteuse (HAF) et pertactine (PRN/protéine de membrane externe 69 kiloDalton)] adsorbés sur des sels d'aluminium. Il contient trois types de virus anti-poliomyélitiques inactivés (type 1: souche Mahoney; type 2: souche MEF-1; type 3: souche Saukett).

Les toxines diphtériques et tétaniques obtenues par culture de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani* sont inactivées et purifiées. Les composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire (AP, HAF et pertactine) sont préparés par culture de phase I de *Bordetella pertussis* à partir de laquelle ils sont extraits et purifiés. L'HAF et la pertactine sont traitées au formol. La toxine pertussique est traitée au glutaraldéhyde et au formol, et inactivée de manière irréversible.

Les trois types de virus poliomyélitiques sont obtenus par culture sur lignée cellulaire continue VERO. Ils sont purifiés et inactivés au formol.

Les composants DTCa-VPI sont formulés en solution isotonique de chlorure de sodium.

Infanrix™-IPV est conforme aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé en matière de fabrication de substances biologiques, de vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, de vaccins mixtes et de vaccins poliomyélitiques inactivés.

Chaque dose de 0,5 ml de vaccin contient au moins 25 Lf (≈ min 30 UI) d'anatoxine diphtérique adsorbée, au moins 10 Lf (≈ min 40 UI) d'anatoxine tétanique adsorbée, 25 µg d'AP, 25 µg d'HAF, 8 µg de pertactine, 40 unités d'antigènes DR de type 1 (Mahoney), 8 unités d'antigènes DR de type 2 (MEF-1) et 32 unités d'antigènes DR de type 3 (Saukett) du virus poliomyélitique.

3 Forme pharmaceutique

Suspension injectable

4 Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Infanrix™-IPV est indiqué pour l'immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite des nourrissons et enfants âgés de plus de 2 mois.

Infanrix™-IPV est également indiqué comme dose de rappel pour les enfants déjà immunisés avec des antigènes DTP et poliomyélitique.

4.2 Posologie et voie d'administration

Posologie

La primo-vaccination comporte trois injections au cours de la première année et peut commencer à partir de l'âge de 2 mois. Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque injection.

Si la primo-vaccination est terminée dans les 6 premiers mois, une dose de rappel pourra être administrée à l'enfant dans sa deuxième année. Un intervalle d'au moins 6 mois après la primo-vaccination devra être respecté. Des données sur l'utilisation du vaccin en dose de rappel chez les enfants âgés de moins de 13 ans sont disponibles.

Voie d'administration

Infanrix™-IPV doit être injecté par voie intramusculaire profonde. Pour les nourrissons, il est préférable d'injecter le vaccin dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Pour les enfants plus âgés, le vaccin devra être injecté dans le muscle deltoïde.

Il est préférable d'injecter chaque dose en alternant les sites d'injection.

Infanrix™-IPV doit être administré avec précaution chez les sujets souffrant de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements. Appuyer fermement (sans frotter) sur le site d'injection pendant au moins 2 minutes.

4.3 Contre-indications

Infanrix™-IPV ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité connue à n'importe quel composant du vaccin ou à des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité consécutive à une injection antérieure de vaccins antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux ou poliomyélitique inactivé.

Infanrix™-IPV est contre-indiqué chez les enfants ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue dans les 7 jours qui suivent l'administration antérieure d'un vaccin contenant le composant coquelucheux.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Comme avec tout vaccin, il est conseillé de différer l'administration

d'**Infanrix™-IPV** chez les sujets souffrant d'infections fébriles aiguës graves. La présence d'une infection mineure ne constitue pas une contre-indication.

Avant la vaccination, il est recommandé de procéder, à une consultation du dossier médical du sujet pour un examen des antécédents médicaux (en particulier, ceux concernant les vaccinations antérieures et les effets indésirables qui ont pu survenir) ainsi qu'à un examen médical.

Si l'une des réactions décrites ci-après est survenue en relation temporelle avec l'administration d'un vaccin DTC, la décision d'administrer des doses de vaccin contenant le composant coquelucheux devra être soigneusement évaluée. Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de la coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels, particulièrement si les effets indésirables ne conduisent pas à des séquelles permanentes. Selon les données cliniques disponibles, le rapport bénéfice/risque du vaccin anticoquelucheux acellulaire est plus élevé que celui du vaccin anticoquelucheux à cellules entières. Les réactions suivantes, préalablement considérées comme des contre-indications pour le vaccin DTCe, peuvent maintenant être considérées comme des mises en garde :

- fièvre ≥ 40,0 °C (température rectale) dans les 48 heures qui suivent l'injection, sans autre cause identifiable,
 - malaise ou état similaire à un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) survenant dans les 48 heures qui suivent l'injection,
 - cris persistants et inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures survenus dans les 48 heures qui suivent l'injection,
 - convulsions avec ou sans fièvre survenues dans les 3 jours qui suivent l'injection.
- 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 bénéfices.

Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsions, de syndrome de mort subite du nourrisson ou d'effets indésirables survenus après vaccination par un vaccin DTP et/ou IPV ne constituent pas des contre-indications. L'infection à virus du syndrome immunodéficientaire acquis (VIH) ne constitue pas une contre-indication.

La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être atteinte chez les enfants immunodéprimés, par exemple les enfants sous immunosuppresseurs.

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance médicale adéquate après l'injection du vaccin pour faire face à de rares cas de réactions anaphylactiques.

Infanrix™-IPV contient des traces de néomycine et de polymyxine. Le vaccin sera utilisé avec précaution chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un de ces antibiotiques.

Comme pour tout vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, le vaccin doit être administré par voie intramusculaire profonde.

Infanrix™-IPV doit être administré avec précaution chez les sujets souffrant de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements.

Infanrix™-IPV ne doit en aucun cas être administré par voie intraveineuse.

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

Il est de pratique courante, lors de la vaccination des enfants, d'administrer en même temps plusieurs vaccins lors d'une même séance. Les vaccins injectables doivent alors être administrés à des sites d'injection distincts.

Infanrix™-IPV peut être administré en même temps qu'un vaccin contre l'hépatite B et/ou contre l'*Haemophilus influenzae*, à condition de respecter les sites d'injections distincts. La vaccination systématique et simultanée avec des vaccins Hib et anti-hépatite B pourra être administrée aux enfants en âge de recevoir ces vaccins.

Bien que l'on ne dispose pas encore de données sur l'administration concomitante d'**Infanrix™-IPV**, d'un vaccin mixte contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et d'un vaccin contre la varicelle, il est généralement accepté que ces vaccins peuvent être administrés de façon concomitante, à condition d'utiliser des sites d'injection distincts.

Comme avec les autres vaccins, la vaccination de sujets traités par des immunosuppresseurs ou présentant un déficit immunitaire risque de ne pas entraîner la réponse escomptée.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du vaccin sur l'être humain pendant la grossesse ou l'allaitement ni sur les effets du vaccin sur la reproduction animale.

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

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Etudes cliniques :

Les effets indésirables associés à la vaccination ont été évalués lors de 11 essais cliniques. Les données relatives à ces réactions ont été recueillies dans des carnets d'évaluation et à l'aide de questions posées aux parents lors des visites médicales. Les réactions les plus souvent signalées ont été des réactions locales (douleur/sensibilité, rougeur, gonflement) et des symptômes généraux (fièvre, pleurs inhabituels, agitation, irritabilité, sommeil plus long ou moins long que d'habitude, malaise, perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées). La fréquence de ces symptômes a varié selon les essais. Comme on l'a observé pour d'autres vaccins DTCa existants sur le marché, une augmentation de la réactogénicité locale et une fièvre > 39,5 °C ont été rapportées après la vaccination de rappel. Les effets secondaires suivants ont également été souvent signalés lors des essais cliniques en relation temporelle avec la vaccination. Il est à noter que l'imputabilité n'a pas nécessairement été établie pour ces effets secondaires.

- Primo-vaccination (nombre total de doses = 1802):
 - Système gastro-intestinal : maux de dents
 - Système respiratoire : rhinite, pharyngite
 - Site d'injection : induration
 - Mécanisme de résistance : infection des voies respiratoires supérieures, otite moyenne
- Vaccination de rappel après primo-vaccination DTCa-VPI (nombre total de doses = 216)
 - Ophtalmologique : conjonctivite
 - Psychiatrique : somnolence, insomnie
 - Système gastro-intestinal : maux de dents
 - Système respiratoire : rhinite, bronchite, pharyngite
 - Site d'injection : induration- Mécanisme de résistance : infection des voies respiratoires supérieures, otite moyenne

- Vaccination de rappel après vaccination DTCa et VPI (nombre total de doses = 297)
 - Peau et annexes cutanées : prurit
 - Système respiratoire : toux, rhinite, pharyngite
 - Etat général : asthénie
 - Mécanisme de résistance : otite moyenne

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

Très fréquent ($\geq 10\%$) : œdème local au site de l'injection (≤ 50 mm)
 Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : œdème local au site de l'injection (> 50 mm)*
 Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : œdème diffus du membre vacciné, impliquant parfois l'articulation adjacente.*

*Le risque de réaction œdémateuse après une injection de rappel est plus élevé chez les enfants ayant reçu en primo vaccination des vaccins coquelucheux acellulaires que chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Un œdème local au site d'injection (> 50 mm) et un œdème 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.

Pharmacovigilance :

Des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactoïdes, ont très rarement été rapportées suite à la vaccination avec un vaccin DTCa.

Des cas extrêmement rares de malaise ou d'état similaire à un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) et de convulsions survenant dans les 2 à

3 jours qui suivent la vaccination ont été rapportés chez les enfants ayant reçu des vaccins coquelucheux. Tous les sujets se sont entièrement rétablis sans séquelles. Œdème de tout le membre vacciné.

4.9 Surdosage

Ne s'applique pas dans ce cas.

5 Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : Vaccins bactériens et viraux associés, code ATC : J07CA02

- Réponse immunitaire aux composants DT :
 Un mois après la primo-vaccination, plus de 99% des enfants vaccinés avec *Infanrix™-IPV* avaient des titres en anticorps ≥ 0.1 UI/ml pour la diphtérie et pour le tétanos.
 Suite à l'administration d'une dose de rappel d'*Infanrix™-IPV*, plus de 99,5% des enfants avaient des titres en anticorps ≥ 0.1 UI/ml pour les deux antigènes.
 - Réponse immunitaire au composant Ca :
 Un mois après la primo-vaccination avec trois doses d'*Infanrix™-IPV*, 100% des enfants étaient séropositifs pour les trois composants coquelucheux (AP, HAF, pertactine), et les taux de réponse immunitaire totale pour chacun des trois antigènes coquelucheux étaient $\geq 94\%$.
 Une réponse sérologique positive aux antigènes coquelucheux après la dose de rappel, a été observée chez la grande majorité des sujets vaccinés. Les taux de séroconversion les plus bas étant observés dans les études où les niveaux d'anticorps avant la vaccination étaient les plus élevés. La séroconversion avait été obtenue chez tous les sujets un mois après la dose de rappel.
 - Efficacité protectrice du composant Ca :
 La réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux après vaccination avec *Infanrix™-IPV* étant équivalente à celle obtenue après vaccination avec *Infanrix™* il est légitime de considérer que les deux vaccins auront une efficacité protectrice équivalente.
 La protection clinique du composant DTCa contre la coqueluche typique définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique) a été démontrée lors :
 - d'une étude prospective en aveugle en Allemagne chez des sujets exposés dans leur entourage familial (schéma 3, 4, 5 mois). Selon les données recueillies auprès des contacts secondaires dans les maisons où existait un cas typique de coqueluche, le taux d'efficacité protectrice du vaccin s'est élevé à 88,7%.
 - d'une étude d'efficacité menée par le NIH en Italie (schéma 2, 4, 6 mois), le taux d'efficacité du vaccin s'est élevé à 84%. Lors du suivi du même groupe de sujets, le taux d'efficacité a été confirmé jusqu'à l'âge de 4 ans.
 - Réponse immunitaire au composant VPI:
 Un mois après la primo-vaccination, la séropositivité totale pour chacun des trois sérotypes (type 1, 2 et 3) a été $\geq 99,5\%$.
 Suite à l'administration d'une dose de rappel d'*Infanrix™-IPV*, la séroconversion avait été obtenue chez 100% des enfants pour les trois sérotypes.
 Lors des études cliniques après la dose de rappel, la vaccination a induit une augmentation sensible des taux d'anticorps en comparaison avec les taux observés avant cette dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'est pas nécessaire, pour les vaccins, d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6 Données pharmaceutiques

6.1 Listes des excipients

Chlorure de sodium, sels d'aluminium, M 199 (comme stabilisateur), eau pour préparations injectables. Des traces de chlorure de potassium, de phosphate disodique, de phosphate monopotassique, de polysorbate 80, de glycine, de formaldéhyde, de sulfate de néomycine et de sulfate de polymyxine dues au procédé de fabrication sont présentes.

6.2 Incompatibilités

Infanrix™-IPV ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

6.4 Conditions particulières de conservation

Infanrix™-IPV doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler le vaccin DTCa-VPI. Si le vaccin a été congelé, ne pas l'utiliser.

6.5 Forme et nature des Présentations

Le vaccin DTCa-VPI se présente sous la forme d'une suspension blanche trouble en seringue pré-remplie. Lors de la conservation, on observe parfois la formation d'un dépôt blanc avec un surnageant limpide.

Les seringues pré-remplies sont en verre neutre de type I, conformément aux exigences de la pharmacopée européenne.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation (si nécessaire)

Avant administration, *Infanrix™-IPV* doit être inspecté à l'œil nu pour détecter la

présence de toute particule étrangère et/ou d'une altération de l'aspect physique.

Au cas où l'une ou l'autre serait observée, jeter le vaccin.

Etant donné qu'un résidu blanc se forme parfois lors de la conservation, il est recommandé de bien agiter la suspension d'*Infanrix™-IPV* avant de l'utiliser.

Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Infanrix est un nom de marque.