

Infanrix™

1 Dénomination du médicament

Infanrix™

Vaccin combiné contre la diphtérie (D) - le téтанos (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 filamentaire (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 coqueluchéux (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 coqueluchéux 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 antidiplhtériques 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 téтанos 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 antidiplhtériques, -tétaniques, -coqueluchéux 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 thrombocytopenie 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 antidiplhtériques, -tétaniques ou -coqueluchéux.

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-coqueluchéux. Dans ce cas, le programme de vaccination doit être poursuivi avec les vaccins anti-diphérique 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 coqueluchéux. 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 $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures qui suivent la vaccination, et pas en rapport avec une autre cause identifiable;
- collapsus ou état de choc (épisode hypotonie-hyporéactivité) 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 coqueluchéuse (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 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-diphérique, tétanique et coqueluchéux, l'injection doit être faite en intramusculaire profonde et de préférence à un endroit différent pour chaque injection.

Chez les patients atteints de thrombocytopenie 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 enregistrés 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 suivent 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 (>2 cm)	0,1	1,1	4,5	3,3	2,2	5,5
Tuméfactions (>2 cm)	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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal)	9,9	42,2	26,8	64,1	29,3	63,7
Fièvre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (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'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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : 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 primovaccination des vaccins coqueluchéaux 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. 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-hyporéactivité) 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.

Œdème 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 téтанos.

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 coqueluchéaux 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