

Infanrix™ -IPV+Hib

1 Dénomination du médicament

Infanrix™-IPV+Hib

Vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire), le virus inactivé de la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* de type b.

2 Composition qualitative et quantitative

Infanrix™-IPV+Hib contient de l'anatoxine diphtérique, de l'anatoxine tétanique, trois antigènes purifiés de la coqueluche [anatoxine de la coqueluche (AC), hémagglutinine filamenteuse (HAF) et pertactine (PRN)/protéine à membrane extérieure (69kiloDalton)] adsorbés sur sels d'aluminium. Il contient trois types de virus inactivés de la polio (type 1 : souche Mahoney; type 2 : souche MEF-1; type 3 : souche Saukett) et du polysaccharide capsulaire polyribosyl-ribitol-phosphate purifié (PRP), d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), lié de façon covalente à l'anatoxine tétanique.

Les anatoxines diphtériques et tétaniques obtenues des cultures de *Corynebacterium diphteriae* et de *Clostridium tetani* sont inactivées et purifiées. Les composants du vaccin acellulaire contre la coqueluche (AC, HAF et pertactine) sont préparés à partir de la culture de *Bordetella pertussis* en phase I d'où l'AC, l'HAF et la pertactine sont extraites, purifiées et traitées avec du formaldéhyde; l'AC est inactivée de façon irréversible.

Les trois poliovirus sont cultivés sur une ligne cellulaire VERO purifiée et inactivée avec du formaldéhyde.

Le polysaccharide d'Hib est préparé à partir d'*Haemophilus influenzae* de type b, souche 20.752, et est associé à l'anatoxine tétanique. Suite à sa purification, le conjugué est lyophilisé en présence de lactose à titre de stabilisant.

Infanrix™-IPV+Hib satisfait aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant la fabrication de substances biologiques, de vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, de vaccins combinés, de vaccins contre le virus inactivé de la poliomyélite et de vaccins Hib conjugués.

Une dose de 0,5 ml du vaccin reconstitué ne contient pas moins de 30 unités internationales (UI) d'anatoxine diphtérique adsorbée, pas moins de 40 UI d'anatoxine tétanique adsorbée, 25 µg d'AC, 25 µg d'HAF, 8 µg de pertactine, 40 unités antigénique D de type 1 (Mahoney), 8 unités antigénique D de type 2 (MEF-1) et 32 unités antigénique D de type 3 (Saukett) du virus de la polio. Elle contient également 10 µg de polysaccharide capsulaire purifié d'Hib lié de façon covalente à environ 30 µg d'anatoxine tétanique.

3 Forme pharmaceutique

Poudre et suspension pour suspension injectable

Vaccin contre Hib (lyophilisé) pour reconstitution avec le vaccin DTPa-IPV (suspension)

4 Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Infanrix™-IPV+Hib est indiqué pour l'immunisation active de nourrissons de 2 mois et plus contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* de type b.

Infanrix™-IPV+Hib est également indiqué comme dose de rappel pour les enfants préalablement immunisés avec les antigènes DTP, polio et Hib.

Infanrix™-IPV+Hib ne protège pas contre les maladies causées par d'autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre la méningite causée par d'autres organismes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La primo-vaccination consiste à injecter trois doses de vaccin durant les 6 premiers mois de la vie et peut commencer à partir de l'âge de 2 mois. Un intervalle d'au moins 1 mois devra être observé entre les doses ultérieures.

Une dose de rappel est recommandée durant la deuxième année de la vie, avec un intervalle d'au moins 6 mois après la fin de la primo-vaccination.

Mode d'administration

Infanrix™-IPV+Hib est prévu pour une administration par injection intramusculaire profonde, dans la face antérolatérale de la cuisse. Il est préférable que chaque dose ultérieure soit administrée à des sites alternés.

Infanrix™-IPV+Hib devra être administré avec prudence aux sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation, car un saignement peut se produire après une administration intramusculaire à ces sujets. Appliquer une pression ferme au site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

4.3 Contre-indications

Infanrix™-IPV+Hib ne devra pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin, ni aux sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après une administration antérieure des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio (virus inactivé) ou l'Hib.

Infanrix™-IPV+Hib est contre-indiqué chez l'enfant qui a présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue 7 jours après une vaccination antérieure avec un vaccin contenant le virus de la coqueluche.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Une bonne pratique clinique conseillée consiste à précéder la vaccination d'une anamnèse (en particulier associée aux vaccinations précédentes et à la survenue éventuelle d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, l'administration d'**Infanrix™-IPV+Hib** devra être différée chez les sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection mineure ne constitue toutefois pas une contre-indication.

Infanrix™-IPV+Hib doit être administré avec prudence chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation, car un saignement peut se produire suite à une administration intramusculaire avec ces sujets.

Infanrix™-IPV+Hib contient des traces de néomycine et de polymyxine. Pour cette raison le vaccin devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un de ces antibiotiques.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié et une supervision devront toujours être disponibles en cas de manifestation anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il n'est pas recommandé d'utiliser **Infanrix™-IPV+Hib** chez les adultes, les adolescents ou les enfants de plus de 5 ans.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, le vaccin devra être administré par injection intramusculaire profonde dans la face antérolatérale de la cuisse. Il est préférable que chaque dose ultérieure soit administrée à des sites alternés.

La réponse immunologique prévue peut ne pas être obtenue après la vaccination de patients immunodéprimés, par ex. patients sous traitement immunosuppresseur.

Si l'un des événements suivants survient dans une relation temporelle avec l'administration d'un vaccin contenant du DTP, la décision d'administrer des doses ultérieures d'un vaccin contenant le composant de la coqueluche devra être soigneusement pesée. Parmi ces événements on citera:

- une température $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (rectale) dans les 48 heures qui suivent la vaccination, et qui n'est pas due à une autre cause identifiable;
- un collapsus ou un état de choc (épisode hypotonie-hyperactivité) dans les 48 heures qui suivent la vaccination;
- pleurs persistants, inconsolables durant ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures qui suivent la vaccination;
- convulsions avec ou sans fièvre survenant dans les 3 jours qui suivent la vaccination.

Néanmoins, comme ces effets ne sont pas associés à des séquelles permanentes, il peut y avoir des circonstances telles qu'une haute incidence de coqueluche, où les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles.

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 ou de syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) ou des antécédents familiaux d'événements indésirables suite à une vaccination par DTP, IPV et/ou Hib ne constituent pas des contre-indications.

L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication.

L'excrétion urinaire de l'antigène du polysaccharide capsulaire a été décrite suite à l'administration des vaccins contre Hib, la détection de l'antigène peut donc ne pas avoir une valeur diagnostique dans une maladie à Hib suspectée dans la semaine ou les deux semaines qui suivent la vaccination.

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

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

Comme il est de pratique courante dans les vaccinations pédiatriques de coadministrer différents vaccins durant la même session, **Infanrix™-IPV+Hib** peut être administré de façon concomitante avec le vaccin contre l'hépatite B. Le vaccin **Infanrix™-IPV+Hib** reconstitué et un vaccin injectable différent, devront être administrés à différents sites d'injection.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, on peut s'attendre à ce qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les sujets atteints d'immunodéficience.

4.6 Grossesse et allaitement

Les données concernant l'utilisation du vaccin chez l'homme durant la grossesse ou l'allaitement, et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Etudes cliniques

Les effets indésirables le plus souvent rapportés au cours des études cliniques contrôlées ont été des réactions locales au site de l'injection. Les symptômes ont consisté en des douleurs, des rougeurs et un gonflement, qui ont tous disparus sans aucune séquelle.

Les effets indésirables systémiques rapportés ont été la fièvre, des pleurs inhabituels, des vomissements, des diarrhées, la perte d'appétit et l'agitation. Une fièvre de plus de $39,5^{\circ}\text{C}$, considérée comme étant associée/éventuellement associée à la vaccination, a quelquefois été rapportée.

Les autres symptômes rapportés durant la période de l'étude ont été la nervosité, l'anorexie, la somnolence et la fatigue. 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 ($\geq 10\%$) : oedème local au site de l'injection (≤ 50 mm)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : oedème local au site de l'injection (> 50 mm)*

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : 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 primo-vaccination de vaccins coquelucheux acellulaires chez ceux qui ont reçu des vaccins à cellules entières. Ces réactions disparaissent dans un délai moyen de 4 jours.

On a pu montrer, dans le cadre d'une étude randomisée comparative, qu'après une primo-vaccination par **Infanrix™-IPV+Hib**, les réactions locales et la fièvre étaient considérablement moindres par rapport à celles observées après une vaccination par vaccin combiné comprenant la valence coqueluche à cellules entières (DTPw-IPV-Hib).

Des réactions locales telles que des rougeurs, un œdème ou des douleurs ont été observées dans 21,3% des cas après l'administration d'*Infanrix™-IPV+Hib* comparées à 44,2% après le vaccin DTPw-IPV-Hib. Une diminution significative du nombre de cas et de la sévérité de la fièvre a été rapportée suite à l'administration d'*Infanrix™-IPV+Hib* par rapport à celle du vaccin combiné comprenant la valence coqueluche à cellules entières. Une température rectale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été signalée dans 22% des cas après l'administration du vaccin *Infanrix™-IPV+Hib* par rapport à 48,2% après l'administration du vaccin combiné comprenant la valence coqueluche à cellules entières; une fièvre de plus de $39,5^{\circ}\text{C}$ a été signalée dans 1,9% des cas comparée à 5,4% des cas respectivement.

Après la dose de rappel, des réactions locales (par ex. une rougeur, un gonflement ou des douleurs) ont été observées dans 23,9% des cas après l'administration d'*Infanrix™-IPV+Hib* comparées à 69,0% après l'administration de DTPw-IPV-Hib. Une température rectale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été signalée chez 16,3% des personnes vaccinées après l'administration du vaccin *Infanrix™-IPV+Hib* comparée à 62,1% après l'administration du vaccin combiné contre la coqueluche à cellules entières; une fièvre de plus de $39,5^{\circ}\text{C}$ a été signalée dans 2,2% des cas comparée à 4,6% respectivement.

Pharmacovigilance

De très rares cas de réactions allergiques, dont des réactions anaphylactiques, ont été rapportés après vaccination par des vaccins contenant les valences DTPa, y compris *Infanrix™-IPV+Hib*. Des cas extrêmement rares de collapsus ou pseudo-état de choc (épisode hypotonie-hyporéactivité), et de convulsions survenant dans les 2 à 3 jours qui suivent la vaccination ont été rapportés avec les vaccins coquelucheux, y compris *Infanrix™-IPV+Hib*. Pour tous les enfants la guérison a été sans séquelles. Œdème de tout le membre vacciné.

4.9 Surdosage

Non applicable

5 Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens et viraux associés, code ATC : J07CA06

Réponse immunitaire aux composants DT:

Un mois après une primo-vaccination consistant en 3 doses d'*Infanrix™-IPV+Hib*, plus de 99% des nourrissons vaccinés avaient des titres d'anticorps $\geq 0,1$ UI/ml à la fois pour le tétanos et la diphtérie. Suite à l'administration d'une dose de rappel d'*Infanrix™-IPV+Hib* durant la seconde année de leur vie, plus de 99,5% des nourrissons ont eu des titres d'anticorps $\geq 0,1$ UI/ml à la fois pour le tétanos et la diphtérie.

Réponse immunitaire au composant Pa:

Un mois après une primo-vaccination consistant à administrer 3 doses d'*Infanrix™-IPV+Hib*, 100% des nourrissons vaccinés étaient séropositifs aux trois composants de la coqueluche (AC, HAF, pertactine), et le taux de réponse globale pour chacun des trois antigènes individuels de la coqueluche a été respectivement de 98,4%, de 97,7% et de 97,3%. Une réponse à la dose de rappel a été observée chez 97,6%, 99,0% et 98,5% des personnes vaccinées respectivement. Tous les sujets avaient une séroconversion un mois après la dose de rappel.

Efficacité protectrice du composant Pa:

Comme la réponse immunitaire aux antigènes de la coqueluche suite à l'administration d'*Infanrix™-IPV+Hib* est équivalente à celle obtenue après *Infanrix™*, on peut supposer que l'efficacité protectrice d'*Infanrix™-IPV+Hib* et d'*Infanrix™* sera également équivalente pour ce composant.

L'efficacité protectrice du composant contre la coqueluche d'*Infanrix™* sur la coqueluche typique telle que définie par l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxysmale) a été démontrée dans les études suivantes :

- Une étude prospective a été effectuée en Allemagne, en aveugle, sur des sujets vaccinés à l'âge de 3, 4 et 5 mois et en contact avec des coquelucheux au sein de leur foyer. Sur la base des données recueillies auprès de contacts secondaires provenant de foyers où il y avait un cas de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin a été de 88,7%.

La protection contre une atteinte légère cliniquement confirmée, qui est définie comme étant ≥ 14 jours de toux quel qu'en soit le type, a été de 73% et lorsqu'elle a été définie comme étant ≥ 7 jours de toux quel qu'en soit le type, elle a été de 67%.

- Une étude d'efficacité parrainée par l'Institut National de la Santé des Etats-Unis réalisée en Italie (pendant une durée de 2, 4 et 6 mois). L'efficacité du vaccin s'est avérée être de 84%. Lorsque la définition de la coqueluche a été élargie pour inclure des cas cliniquement plus bénins en matière de type et de durée de la toux, l'efficacité d'*Infanrix™* a été calculée comme étant de 71% pour plus de 7 jours de toux, qu'elle qu'en soit la cause et de 73% pour plus de 14 jours de toux, qu'elle qu'en soit la cause.

Réponse immunitaire au composant IPV:

Un mois après la primo-vaccination consistant à administrer 3 doses d'*Infanrix™-IPV+Hib*, le taux de réponse global à chacun des trois sérotypes de la polio (type 1, 2 et 3) a été de 99,4%, de 97,5% et de 100% respectivement. Plus de 99,5% des nourrissons ont eu uneséroconversion pour les trois sérotypes de polio. Le taux de séroconversion aux trois sérotypes de polio a augmenté jusqu'à atteindre 100% de nourrissons suite à l'administration d'une dose de rappel d'*Infanrix™-IPV+Hib* durant la deuxième année de leur vie.

Réponse immunitaire au composant Hib:

Un mois après la primo-vaccination consistant à administrer 3 doses d'*Infanrix™-IPV+Hib*, un titre $\geq 0,15$ µg/ml a été obtenu chez $\geq 95\%$ des nourrissons. Un titre $\geq 1,0$ µg/ml a été obtenu chez tous les nourrissons un mois après la dose de rappel. Chez 87,4% de ces nourrissons, un titre ≥ 10 µg/ml a été atteint.

L'induction d'une mémoire immunologique s'est avérée être une caractéristique intrinsèque du mécanisme d'action des vaccins conjugués contre Hib. Il a été démontré que le primo-vacciné répondait à l'administration d'*Infanrix™-IPV+Hib* avec une réponse immunitaire anamnestique à une exposition ultérieure à l'antigène (quel que soit le taux des anticorps mesurables). Une étude comparative randomisée a mis en évidence qu'*Infanrix™-IPV+Hib* était au moins aussi immunogène que le vaccin DTPw-IPV-Hib.

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

Lactose, chlorure de sodium, sels d'aluminium, M 199, 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+Hib reconstitué ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue.

6.3 Durée de conservation

La date limite d'utilisation du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Le vaccin Hib lyophilisé et le vaccin DTPa-IPV doivent être conservés à une température comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ à $+8^{\circ}\text{C}$.

Le vaccin DTPa-IPV ne doit pas être congelé. On devra jeter le vaccin s'il a été congelé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Le vaccin lyophilisé contre Hib se présente sous la forme d'une pastille blanche, contenue dans un flacon en verre.

Le vaccin DTPa-IPV est une suspension trouble de couleur blanche présentée dans une seringue préremplie ou dans un flacon en verre. Un dépôt blanc et un surnageant transparent pourront être observés durant la conservation.

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

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation (le cas échéant)

La pastille d'Hib, la suspension de DTPa-IPV et le vaccin reconstitué devront être inspectés visuellement pour s'assurer de l'absence de particules étrangères et/ou de variation de l'aspect physique avant l'administration. Au cas où l'une ou l'autre détérioration serait observée, jeter le vaccin.

Comme un sédiment blanc peut se former durant la conservation, la suspension de DTPa-IPV devra être agitée avant l'utilisation. Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant tout le contenu du récipient de vaccin fourni au flacon contenant la pastille de Hib. Une fois la suspension de DTPa-IPV ajoutée à la pastille de Hib, le mélange devra être bien agité.

Le vaccin *Infanrix™-IPV+Hib* reconstitué se présente sous forme de suspension légèrement plus trouble que le composant DTPa-IPV liquide à lui seul. Ceci n'influe aucunement sur les performances du vaccin. Au cas où d'autres variations seraient observées, jeter les vaccins.

Retirer et jeter la première aiguille et la remplacer par la seconde aiguille. Administrer le vaccin.

Après sa reconstitution, le vaccin devra être administré immédiatement.

Pour des informations supplémentaires, contacter le fabricant.

Infanrix est un nom de marque.



International Data Sheet version 3.0 (01/10/2007)

© 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