

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

INFANRIXQUINTA[®]

Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie.

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, adsorbé, poliomyélitique inactivé, vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué.

COMPOSITION :

Pour une dose de 0,5 ml après reconstitution :

Anatoxine diphtérique* : ≥ 30 UI ;

Anatoxine tétanique* : ≥ 40 UI ;

Antigènes de *Bordetella pertussis* :

- Anatoxine* : 25 microgrammes,
- Hémagglutinine filamenteuse* : 25 microgrammes,
- Pertactine* : 8 microgrammes ;

Virus poliomyélitique de type 1 inactivé : 40 UD** ;

Virus poliomyélitique de type 2 inactivé : 8 UD** ;

Virus poliomyélitique de type 3 inactivé : 32 UD** ;

(composants de la suspension).

Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b : 10 microgrammes ; conjugué à la protéine tétanique : 20-40 microgrammes (composant de la poudre).

* adsorbé sur oxyde d'aluminium hydraté : 0,95 milligrammes. ** UD : unité antigène D.

Excipients : Poudre : lactose. Suspension : chlorure de sodium, milieu M 199 (contenant des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines) et eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...), de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite, en primovaccination et en rappel à l'âge de 16 à 18 mois un an après la primovaccination.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes.

Ce vaccin n'a été étudié que chez les enfants de moins de 36 mois.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Primovaccination : 3 injections espacées d'un mois soit, en suivant le calendrier officiel, à l'âge de 2, 3, 4 mois.

Rappel : 1 injection un an après la primovaccination soit, en général, entre 16 et 18 mois.

Coût de l'injection : 27,21 euros.

Mode d'administration :

Administrer par voie intramusculaire.

L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen).

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Exceptionnellement chez les sujets souffrant de thrombocytopénie ou chez les sujets hémophiles, il est recommandé d'administrer le vaccin par voie sous-cutanée.

Contre-indications :

INFANRIXQUINTA ne doit pas être administré à des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité suivant une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ou Hib, ou l'un des constituants du vaccin (voir Composition) ou à la néomycine, à la polymyxine B et au formaldéhyde, en raison de l'utilisation de ces substances au cours de la production.

INFANRIXQUINTA est contre-indiqué chez les nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, poliomyélitique et Hib.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'INFANRIXQUINTA doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- fièvre ≥ 40 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- collapsus ou état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;
- cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par INFANRIXQUINTA ou de la reporter, chez un nourrisson ou un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

En cas de réactions oedémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b, l'administration du vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et du vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur deux jours différents.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

INFANRIXQUINTA doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

INFANRIXQUINTA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Des antécédents de convulsions fébriles nécessitent une attention particulière. Des antécédents familiaux de convulsions, de syndrome de mort subite du nourrisson ne sont pas des contre-indications.

L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.

Chez les patients traités par des immunodépresseurs (corticothérapie, chimiothérapie antimitotique, etc...), il est recommandé d'attendre la fin du traitement pour vacciner.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primo-vaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

L'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire a été décrite après administration du vaccin Hib et, par conséquent, la détection d'antigènes 1 à 2 semaines après la vaccination ne permet pas le diagnostic d'une éventuelle infection.

Effets indésirables :

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques :

Plus de 4500 doses ont été administrées au cours des essais cliniques chez le nourrisson en primo-vaccination et plus de 1900 en rappel.

Les événements indésirables rapportés et possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence.

Les fréquences reportées sont les suivantes :

Très fréquent : $\geq 10 \%$

Fréquent : $\geq 1 \%$ et $< 10 \%$

Peu fréquent : $\geq 0,1 \%$ et $< 1 \%$

Rare : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$

Très rare : $< 0,01 \%$

Primovaccination :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : douleur, érythème et/ou gonflement au site d'injection, fièvre $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$.

Fréquent : réactions au site d'injection telles que induration.

Peu fréquent : fièvre $\geq 39,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : perte d'appétit.

Fréquents : diarrhée, vomissements.

Affections psychiatriques

Très fréquents : cris inhabituels, agitation.

Peu fréquent : nervosité.

Rappel :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: lymphadénopathie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : douleur, érythème et/ou gonflement localisé (≤ 50 mm) au site d'injection, fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$.

Fréquents : réactions au site d'injection telles que induration, gonflement localisé (> 50 mm) au site d'injection*, fièvre $\geq 39,5^\circ\text{C}$.

Peu fréquent : gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente*.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : perte d'appétit.

Fréquents : diarrhée, vomissements.

Affections psychiatriques

Très fréquents : cris inhabituels, agitation.

Peu fréquent : nervosité.

*Les enfants ayant reçu une primo-vaccination par des vaccins coquelucheux acellulaires développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après l'administration d'une dose de rappel comparé à ceux ayant reçu une primo-vaccination par des vaccins coquelucheux à germes entiers. Ces réactions surviennent généralement dans les 48 heures et disparaissent spontanément sans séquelle en 4 jours en moyenne.

Effets indésirables observés lors de la surveillance après commercialisation :

Affections du système nerveux

Très rares : épisodes d'hypotonie-hyporéactivité et de convulsions.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Apnée [cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)].

Affections du système immunitaire

Très rares : réactions allergiques comprenant des réactions anaphylactoïdes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Lors de l'administration de vaccins contenant la valence *Haemophilus* type b, des réactions œdémateuses des membres inférieurs ont été rapportées. Il s'agit d'un œdème avec cyanose ou purpura fugace atteignant tout le membre vacciné et quelquefois le membre controlatéral, apparaissant dans les heures suivant la vaccination, pouvant durer plusieurs heures et disparaissant spontanément sans séquelles. Ces réactions s'accompagnent quelquefois de fièvre, de douleur et de pleurs.

Très rare : gonflement du membre vacciné dans sa totalité.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

VACCIN CONTRE LA DIPHTÉRIE, LE TETANOS, LA COQUELUCHE, LA POLIOMYELITE ET LES INFECTIONS À *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE b. (J : anti-infectieux).

Ce vaccin associe les anatoxines diphtérique et tétanique, trois antigènes coquelucheux : la toxine pertussique (PT), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (protéine de la membrane externe 69 kDa), les trois types de virus poliomyélitiques, le polyoside *Haemophilus influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique (PRP-T).

Le polyoside conjugué PRP-T est obtenu par fermentation d'*Haemophilus influenzae* type b et couplage à l'anatoxine tétanique.

Le polyoside capsulaire (polyribosyl ribitol phosphate : PRP) induit chez l'homme une réponse sérologique anti-PRP. Cependant, comme pour tous les antigènes polysidiques, la nature de la réponse immunitaire est thymo-indépendante, caractérisée par l'absence d'effet rappel lors d'injections itératives et par une immunogénicité faible chez le nourrisson. La liaison covalente du polyoside capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b à une protéine, l'anatoxine tétanique, permet au vaccin conjugué de se comporter comme un antigène thymodépendant entraînant une réponse sérologique anti-PRP spécifique.

Les anatoxines diphtérique et tétanique sont obtenues par culture de *Corynebacterium diphtheria* et *Clostridium tetani*.

Les antigènes coquelucheux sont extraits et purifiés à partir de culture de *Bordetella pertussis*.

Les virus poliomyélitiques sont cultivés sur lignée cellulaire continue Vero.

Un mois après la primovaccination selon le schéma 2,3,4 mois, 100 % des enfants ont présenté des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie ($\geq 0,1$ UI/ml), le tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml) et au moins 94,3 % contre les virus de la poliomyélite (> 8 en inverse de dilution en séroneutralisation). Pour chacun des antigènes coquelucheux, 100 % des enfants ont présenté des titres ≥ 5 unités Elisa/ml.

Au moins 98,2 % des enfants ont obtenu un titre en anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ et au moins 67,1 % un titre ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$.

Après l'injection d'une dose de rappel de ce vaccin à 16-18 mois, tous les enfants ont présenté des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite et des titres > 5 unités Elisa/ml pour chacun des antigènes coquelucheux.

La réponse immunitaire (doublement des titres pré-vaccinaux pour les enfants déjà immunisés avant rappel) a été en moyenne pour chacun des antigènes coquelucheux de 97,5 % pour PT (EIA), 98,6 % pour FHA (EIA) et 98,5 % pour la pertactine (EIA). Un titre en anticorps anti-PRP $> 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ a été obtenu chez tous les enfants.

Le profil de l'immunogénicité à long terme des vaccins acellulaires à 3 composants GSK est comparable à celui des vaccins coquelucheux à germes entiers. En effet, deux études de suivi de l'immunogénicité anticoquelucheuse réalisées respectivement chez des enfants âgés de 2,5 à 5 ans puis de 5,5 à 9,5 ans ont montré que les titres en anticorps anti-pertactine, anti-PT, et anti-FHA des enfants ayant reçu en primovaccination et en rappel dans la 2^{ème} année de vie les vaccins combinés acellulaires GSK étaient au moins équivalents à ceux observés chez des enfants des mêmes âges ayant été vaccinés par les vaccins combinés coquelucheux à germes entiers.

Données de sécurité préclinique :

Les données non cliniques basées sur des études conventionnelles de sécurité, toxicologie spécifique, toxicologie par administration répétée et compatibilité des composants n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités : Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Durée de conservation : 3 ans.

Précautions particulières de conservation : À conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C).

Ne pas congeler.

Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :

Durant le stockage, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observés. Ceci n'est pas un signe de détérioration.

La seringue doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. La suspension DTCa-P contenue dans la seringue doit être examinée pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans les autres cas, le vaccin ne doit pas être utilisé.

Le vaccin est reconstitué en injectant le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre Hib.

- Reconstituer la solution en injectant la suspension du vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique dans le flacon de poudre du vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué.
- Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect trouble blanchâtre de la suspension après reconstitution est normal.

Le vaccin doit être administré immédiatement après reconstitution.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

CIP 34009 355 247 3 7 : Poudre en flacon (verre) muni d'un bouchon (chlorobutyle) + 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre) munie d'un joint-piston (chlorobutyle) - Boîte de 1. Prix : 27,21 Euros.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé collectivités.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline - 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00 - Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45.

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

Janvier 2012. Version N°INFQ01C1_12