

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

U
25012018
FACG-ATMPS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INFANRIX-IPV+Hib (DTPa-IPV+Hib) – 0,5 ml/dose - Poudre et suspension pour suspension injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Flacon de poudre (Hib) :

Polysaccharide d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Phosphate de Polyribosyl Ribitol) (PRP)	10 µg
Conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	environ 25 µg

Seringue de suspension (DTPa-IPV) :

Anatoxine diphtérique (D) ¹	≥ 30 UI
--	---------

Anatoxine tétanique (T) ¹	≥ 40 UI
--------------------------------------	---------

Antigènes de *Bordetella pertussis* : (Pa)

Anatoxine coquelucheux (PT) ¹	25 µg
--	-------

Hémagglutinine filamenteuse (FHA) ¹	25 µg
--	-------

Pertactine (PRN) ¹	8 µg
-------------------------------	------

Virus poliomyélitique inactivé : (IPV)

type 1 (souche Mahoney) ²	40 UD*
--------------------------------------	--------

type 2 (souche MEF-1) ²	8 UD*
------------------------------------	-------

type 3 (souche Saukett) ²	32 UD*
--------------------------------------	--------

1 Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium	0,5 mg Al ³⁺
-------------------------------------	-------------------------

2 Propagés sur cellules VERO

* UD : unité antigène D

Le vaccin peut contenir des traces de néomycine, polymyxine et polysorbate 80, qui sont utilisés au cours du processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et suspension pour suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INFANRIX-IPV+Hib est indiqué pour l'immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois contre la diphtérie, le tétanos, le pertussis, la poliomyélite et les infections liées à l'*Haemophilus influenzae* de type b.

INFANRIX-IPV+Hib est aussi indiqué comme dose de rappel chez les enfants de 13-14 mois qui ont été immunisés auparavant avec des antigènes DTP, polio et Hib.

INFANRIX-IPV+Hib ne protège pas contre les maladies dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ni contre les méningites causées par d'autres micro-organismes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La primo-vaccination comporte 3 doses dans les 6 premiers mois de la vie et peut débuter à l'âge de 2 mois. Un intervalle d'au moins 1 mois devrait être respecté entre les doses successives.

INFANRIX-IPV+Hib devrait être administré en accord avec les recommandations officielles et/ou en accord avec les pratiques médicales en vigueur.

Une injection de rappel est recommandée au cours de la deuxième année de la vie.

Mode d'administration

Le vaccin reconstitué est destiné à l'injection intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse.

INFANRIX-IPV+Hib 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. Appuyer fermement (sans frotter) sur le site d'injection pendant au moins 2 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution du vaccin avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

La vaccination sera retardée en cas d'infection fébrile grave. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication.

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. INFANRIX-IPV+Hib ne sera pas administré chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou chez les sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après injection antérieure de vaccins contenant les valences diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* type b.

INFANRIX-IPV+Hib est contre-indiqué chez l'enfant ayant eu une encéphalopathie d'étiologie inconnue, apparue dans les 7 jours après une vaccination antérieure avec un vaccin à composante pertussis.

Un passé de convulsions fébriles, un commémoratif familial de crises convulsives, de syndrome de mort subite du nouveau-né ou d'effet secondaire après vaccination DTP, IPV et/ou Hib, ne constituent pas une contre-indication à la vaccination avec INFANRIX-IPV+Hib.

Il en va de même pour une infection HIV.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de s'enquérir du passé médical de l'enfant (particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables éventuels survenus au cours des vaccinations antérieures) et de procéder à un examen clinique avant la vaccination.

Si un des événements cités ci-dessous s'est produit antérieurement, en relation temporelle avec un vaccin DTP acellulaire ou à cellules entières, la décision d'administrer les doses suivantes d'un vaccin à composante pertussis dépendra des facteurs de risque vis-à-vis du bénéfice attendu. Il peut y avoir des circonstances où, d'une part, la prévalence de la coqueluche est élevée et où, d'autre part, le

risque est moindre parce que les événements survenus antérieurement ne comportaient pas de séquelles persistantes.

Les événements ci-après étaient précédemment considérés comme des contre-indications au vaccin DTP à cellules entières, mais ne le sont plus actuellement. Toutefois, dans ces cas, il est recommandé de prendre les précautions générales d'usage :

- Une température (rectale) égale ou supérieure à 40,0°C survenue dans les 48 heures après la vaccination et dont on n'a pas identifié une autre cause.
- Un état de collapsus ou semblable à un état de choc (épisode d'hypotension - de manque de réflexes) survenu dans les 48 heures après la vaccination.
- Des pleurs persistants qu'on ne peut calmer, durant plus de 3 heures et survenus dans les 48 heures après la vaccination.
- Des convulsions, avec ou sans fièvre, survenues dans les 3 jours consécutifs à la vaccination.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par INFANRIX-IPV+Hib 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.

Un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficience peuvent induire une diminution de la réponse immunitaire.

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé d'avoir à sa disposition une solution d'épinéphrine pour injection pour le cas où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique. Généralement, on recommande de garder l'enfant sous surveillance médicale pendant une demi-heure après la vaccination.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

INFANRIX-IPV+Hib contient des traces de néomycine et de polymyxine. Le vaccin devra être utilisé avec précaution chez les patients dont l'hypersensibilité à un de ces antibiotiques est connue.

Comme tout vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, le vaccin sera administré par voie intramusculaire profonde. Le vaccin sera administré dans la partie antéro-latérale de la cuisse et en alternant les sites d'injection.

INFANRIX-IPV+Hib sera administré avec précaution chez les enfants qui ont de la thrombocytopénie ou un désordre de la coagulation, car une hémorragie peut survenir chez ces enfants lors d'une administration intramusculaire.

L'excrétion de l'antigène polysidique capsulaire dans les urines a été observée après vaccination par le Hib. En conséquence, la détection de cet antigène peut ne pas avoir de valeur diagnostique en cas de suspicion d'une infection par l'*Haemophilus influenzae* type b, dans les 1-2 semaines suivant la vaccination.

INFANRIX-IPV+Hib ne peut jamais être administré par voie intraveineuse.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 heures 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, la vaccination ne doit pas être suspendue ou reportée.

La vaccination ne protège pas nécessairement contre toute infection ou maladie. En cas de

symptômes cliniques, le traitement ne devrait pas être différé et ceci, sans tenir compte du statut vaccinal du patient.

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

Il est courant, lors d'une vaccination pédiatrique, d'administrer simultanément plusieurs vaccins injectables. Dans ce cas, ils doivent toujours être administrés en des sites d'injection séparés.

Comme pour d'autres vaccins, on peut s'attendre à ce que, chez les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur ou chez ceux qui sont immunodéficients, une réponse immunologique adéquate peut ne pas être obtenue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

INFANRIX-IPV+Hib n'étant pas destiné à l'adulte, les données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme durant la grossesse ou l'allaitement, et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

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

Il est très peu probable que le vaccin exerce un effet sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, INFANRIX-IPV+Hib n'est pas destiné à être utilisé chez l'adulte.

4.8 Effets indésirables

Essais cliniques

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur des données recueillies chez 3648 sujets.

Comme on l'a observé pour le DTPa et pour les vaccins combinés contenant du DTPa, un accroissement de la réactogénicité locale et de la fièvre a été rapporté après la vaccination de rappel avec INFANRIX-IPV+Hib par rapport à la primo-vaccination.

Liste des effets indésirables

Les fréquences, par dose, ont été rapportées comme suit :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000, < 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Très rare : $< 1/10\ 000$.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Peu fréquent : infection du tractus respiratoire supérieur

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : lymphadénopathie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : perte d'appétit

Affections psychiatriques

Très fréquent : agitation, cris inhabituels, irritabilité

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : toux, bronchite, rhinorrhée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption, urticaire

Rare : prurit, dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : réactions au site d'injection : douleur, rougeur, gonflement (≤ 50 mm), fièvre $\geq 38,0^\circ\text{C}$

Fréquent : réactions au site d'injection y compris induration, gonflement local au site d'injection (> 50 mm)¹

Peu fréquent : fièvre² $> 39,5^\circ\text{C}$, fatigue, gonflement diffus du membre injecté (incluant parfois l'articulation adjacente)¹ fièvre $> 39,5^\circ\text{C}$

Surveillance post-commercialisation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Apnée³.

Chez les grands prématurés (≤ 28 semaines de gestation) – Voir section 4.4.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie⁴

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, incluant des réactions anaphylactiques³ et anaphylactoïdes

Affections du système nerveux

Convulsions (avec ou sans fièvre), état de collapsus ou semblable à un état de choc (épisode d'hypotension, de manque de réflexes).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème angioneurotique³

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Gonflement de la totalité du membre injecté¹, ampoules au site d'injection³.

¹ Les enfants ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin acellulaire contre la coqueluche ont plus de risque de manifester des réactions de gonflement après l'administration de la dose de rappel que ceux qui ont reçu une primo-vaccination avec un vaccin à cellules entières contre la coqueluche. Ces réactions disparaissent en 4 jours en moyenne.

² Fréquent lors de la vaccination de rappel

³ Rapporté avec les vaccins de GlaxoSmithKline contenant du DTPa

⁴ rapporté avec les vaccins diphtérie et tétanos.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet:
<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été signalés durant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables signalés après un surdosage étaient similaires à ceux observés après l'administration de la dose recommandée d'Infanrix-IPV+Hib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin bactérien et viral combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* Type b.
Code ATC: J07CA06

Les résultats obtenus lors des études cliniques pour chacun des composants sont résumés dans les tableaux suivants :

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq à la valeur seuil après la primo-vaccination avec INFANRIX-IPV+Hib.

Anticorps (valeur seuil)	3-5 mois N= 86 (1 essai) %	1.5-3.5-6 mois N= 62 (1 essai)- %	2-3-4 mois N= 337 (3 essais) %	2-4-6 mois N= 624 (6 essais) %	3-4-5 mois N= 127 (2 essais) %	3-4.5-6 mois N=198 (1 essai) %
Anti-diphthérique (0.1 IU/ml)*	94.1	100	98.8	99.3	94.4	99.5
Anti-tétanique (0.1 IU/ml)*	100.0**	100	99.7	99.8	99.2	100
Anti-toxine pertussique) (5 EL.U/ml)	99.5**	100	99.4	100	98.4	100
Anti-hémagglutinine filamenteuse (5 EL.U/ml)	99.7**	100	100	100	100	100
Anti-pertactine (5 EL.U/ml)	99.0**	100	100	100	100	100
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution)*	93.0	ND	99.1	99.5	100	100
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution)*	95.3	ND	95.7	99.9	99.2	100
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution)*	98.8	ND	100	100	99.2	99.4

Anticorps (valeur seuil)	3-5 mois N= 86 (1 essai) %	1.5-3.5-6 mois N= 62 (1 essai)- %	2-3-4 mois N= 337 (3 essais) %	2-4-6 mois N= 624 (6 essais) %	3-4-5 mois N= 127 (2 essais) %	3-4.5-6 mois N=198 (1 essai) %
Anti-polyribosylribitol phosphate (Hib) (0.15 µg/ml)*	83.7	100	98.5	98.5	100	98.4
Anti-polyribosylribitol phosphate (Hib) (1.0 µg/ml)	51.2	87.1	68.5	76.0	97.6	81.2

N = nombre de sujets pour lesquels au moins un antigène a été testé

* Valeur seuil admise comme étant indicative de protection

** Résultats après la 2ème dose, obtenus à partir d'études où DTPa-HB-IPV/Hib a été administré dans un schéma de vaccination à 3, 5 et 11 mois.

Un titre d'anticorps considéré comme protecteur vis-à-vis du pertussis, n'a pas encore été établi.

ND = Non Déterminé

Lors de l'étude avec un schéma de primo vaccination à 3, 4 et 5 mois INFANRIX-IPV+Hib a été utilisé aux mois 3 et 4. Au mois 5, soit une combinaison DTPa-IPV+Hib et HBV était utilisée, soit un vaccin hexavalent DTPa-HBV-IPV+Hib.

Lors de l'étude avec un schéma de primo vaccination à 1,5 – 3,5 et 6 mois INFANRIX-IPV+Hib a uniquement été utilisé au mois 3,5. Aux mois 1,5 et 6 vaccin hexavalent DTPa-HBV-IPV+Hib était utilisé.

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps \geq à la valeur seuil après vaccination de rappel avec INFANRIX-IPV+Hib:

Anticorps (valeur seuil)	Vaccination de rappel à 11/12 mois après une primo-vaccination à 3-5 mois N =184 (1 essai) %	Vaccination de rappel dans le courant de la 2ème année de vie après une primo-vaccination avec trois doses N = 1326 (9 essais) %
Anti-diphthérique (0.1 IU/ml)*	100	99.8
Anti-tétanique (0.1 IU/ml)*	99.9**	99.9
Anti-toxine pertussique) (5 EL.U/ml)	99.9**	99.7
Anti-hémagglutinine filamenteuse (5 EL.U/ml)	99.9**	100
Anti-pertactine (5 EL.U/ml)	99.5**	99.9
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution)*	99.4	99.9
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution)*	100	100
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution)*	99.4	100
Anti-polyribosylribitol phosphate (Hib) (0.15 µg/ml)*	100	100
Anti-polyribosylribitol phosphate (Hib) (1.0 µg/ml)	96.7	99.2

N = nombre de sujets pour lesquels au moins un antigène a été testé

* Valeur seuil admise comme étant indicative de protection

** Résultats après la 3ème dose, obtenus à partir d'études où DTPa-HBV-IPV+Hib a été administré dans un schéma de vaccination à 3, 5 et 11 mois.

Un titre d'anticorps considéré comme protecteur vis-à-vis du pertussis, n'a pas encore été établi.

L'efficacité du composant Hib (lorsqu'il est combiné avec DTPa, DTPa IPV ou DTPa-HBV-IPV) a été étudiée via une surveillance post-commercialisation étendue menée en Allemagne. Sur une période de suivi de 4,5 ans, l'efficacité des vaccins DTPa+Hib ou DTPa-IPV+Hib a été de 96,7 % pour une primo-vaccination complète et de 98,5 % pour la dose de rappel (quelle qu'ait été la primo-vaccination). Après un suivi de sept ans, l'efficacité de la composante Hib de deux vaccins hexavalents a été de 89,6 % pour un schéma de primo-vaccination complet et de 100 % pour un schéma complet de primovaccination et une dose de rappel (indépendamment du vaccin Hib utilisé pour la primovaccination).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité et de toxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pour le flacon de vaccin Hib (poudre)

Lactose.

Pour la seringue de vaccin INFANRIX-IPV (suspension)

Medium 199 – Chlorure de sodium – Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

INFANRIX-IPV+Hib ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Le vaccin Hib (poudre) et le vaccin INFANRIX-IPV (suspension) : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Le vaccin INFANRIX-IPV : Ne pas congeler. Jetez-le s'il a été congelé. Le vaccin Hib n'est pas affecté par la congélation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Etui contenant un flacon de 1 dose de Hib (poudre) et une seringue préremplie de vaccin INFANRIX-IPV (suspension).

Les seringues et les flacons sont fabriqués en verre neutre de type I, conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

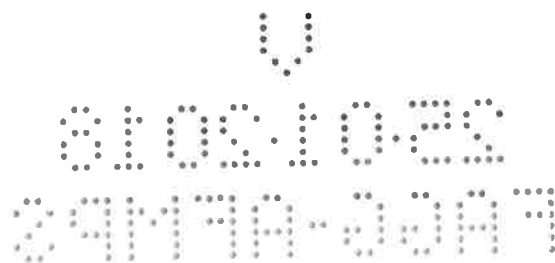
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La suspension DTPa-IPV doit être agitée avant reconstitution. Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant le contenu entier de la seringue de suspension DTPa-IPV au flacon contenant la poudre Hib. Après addition du DTPa-IPV à la poudre, le mélange doit être bien agité jusqu'à dissolution complète. Le vaccin reconstitué présente un aspect blanchâtre et légèrement plus opalescent que suspension à elle seule.

Il faut inspecter visuellement la suspension INFANRIX-IPV contenu dans la seringue et le vaccin reconstitué (suspension blanchâtre et opalescente) afin de vérifier l'absence de particules étrangères et/ ou de variation d'aspect du vaccin avant l'administration. Si vous constatez l'une ou l'autre de ces anomalies, jetez le vaccin liquide ou le vaccin reconstitué.

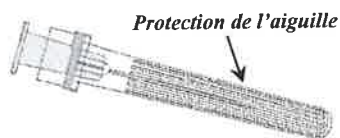
Après reconstitution, le vaccin doit être injecté rapidement.

La seringue préremplie peut être fournie soit avec un embout Luer doté d'un revêtement en céramique (CCT), soit avec un adaptateur Luer-lock doté d'un embout de protection rigide en plastique (PRTC).

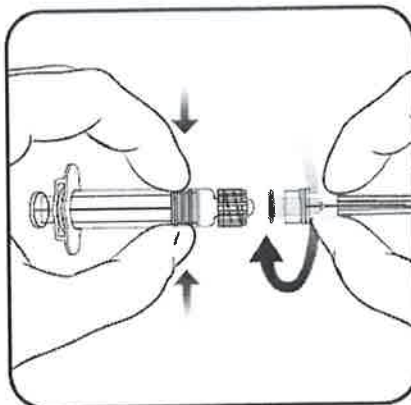
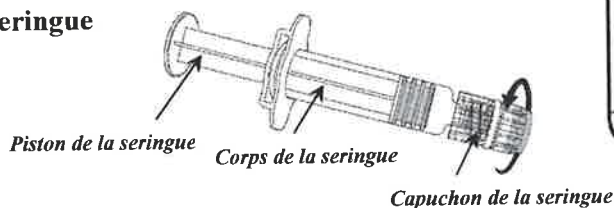


• **Instructions pour l'utilisation d'une seringue préremplie fournie avec adaptateur Luer-Lock (PRTC)**

Aiguille



Seringue



1. Tout en tenant le **corps** de la seringue d'une main (en évitant de saisir le piston de la seringue), dévissez le capuchon de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
2. Pour attacher l'aiguille à la seringue, insérez-la et faites-la tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit verrouillée en place (voir illustration).
3. Retirez la protection de l'aiguille ; ceci peut parfois être un peu difficile.
4. Reconstituez le vaccin comme indiqué ci-dessus.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE193961

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/07/1998.
Date de dernier renouvellement : 15/07/2003.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2017

U
01021025
24171-2017