

REPEVAX Vaccin diptérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomylétilque (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)). Suspension injectable en seringue pré-remplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : anatoxine diptérique : ≥ 2 UI* (2 LF[†]); anatoxine tétanique : ≥ 20 UI* (5 LF[†]); antigènes pertussiques : anatoxine pertussique : 2,5 µg, hémagglutinine filamenteuse : 5 µg, pertactine : 3 µg[‡]; fimbriae types 2 + 3 : 5 µg, virus de la poliomylétilte (inactivé)^{**}: type 1 : 40 UD[†]; type 2 : 8 UD[†]; type 3 : 32 UD[†]; adsorbé sur phosphate d'aluminium : 1,5 mg (0,33 mg aluminium). * Limite inférieure de confiance ($p = 0,95$) de l'activité mesurée selon les essais décrits dans la Pharmacopée Européenne. ** Produit sur cellules Vero. REPEVAX peut contenir des traces de formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et d'albumine de sérum bovin, qui sont utilisées au cours du processus de fabrication (voir sections «Contre-indications» et «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). **Excipients :** phénoxyléthanol[†]; polysorbate 80[†]; eau ppi.

FORME PHARMACEUTIQUE : Suspension injectable en seringue pré-remplie. REPEVAX se présente sous forme d'une suspension uniforme, trouble, blanchâtre. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** REPEVAX est indiqué pour l'immunisation active contre la diptérite, le tétanus, la coqueluche et la poliomylétilte chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans en rappel après primo-vaccination. L'utilisation de REPEVAX doit être définie sur la base des recommandations officielles.

Posologie : Une dose unique (0,5 ml), est recommandée quel que soit le groupe d'âge concerné. REPEVAX est un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diptérique et de l'anatoxine tétanique en combinaison avec des antigènes coquelucheux et poliomylétilques pour les vaccinations de rappel. Chez les adolescents et les adultes qui présentent un statut vaccinal inconnu ou incomplet vis-à-vis de la diptérite ou du tétanus, une dose de REPEVAX peut être administrée dans le cadre d'un schéma vaccinal pour protéger contre la coqueluche et la poliomylétilte et dans la plupart des cas également contre le tétanus et la diptérite. Une dose supplémentaire d'un vaccin contenant les valences diptérique et tétanique (dT) peut être administrée un mois plus tard, suivie d'une 3^e dose de vaccin contenant la valence diptérique ou les valences diptérique et tétanique (dT), 6 mois après la première dose, pour optimiser la protection contre la maladie (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Le nombre de doses et le schéma vaccinal devront être déterminés selon les recommandations locales. REPEVAX peut être utilisé en vaccination de rappel pour stimuler l'immunité contre la diptérite, le tétanus et la coqueluche dans un intervalle de 5 à 10 ans (voir rubrique 5.1). La vaccination de rappel doit être réalisée selon les recommandations officielles. Les vaccinations de rappel contre la diptérite, le tétanus, la coqueluche et/ou la poliomylétilte doivent être réalisées à des intervalles définis selon les recommandations officielles. REPEVAX peut être utilisé pour la prise en charge des sujets présentant des blessures à risque tétanique avec ou sans l'administration concomitante d'immunoglobulines tétaniques, selon les recommandations officielles. **Population pédiatrique :** REPEVAX ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 3 ans. Les enfants à partir de l'âge de 3 ans et les adolescents doivent recevoir la même dose que les adultes.

Mode d'administration : 1 dose unique de REPEVAX (0,5 ml) doit être administrée par voie intramusculaire. L'administration se fera de préférence dans le muscle deltoïde. REPEVAX ne doit pas être administré dans la région fessière ; les voies intradermique ou sous-cutanée ne doivent pas être utilisées (la voie sous-cutanée peut être envisagée dans des cas exceptionnels, voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :** Pour les instructions concernant la manipulation de ce médicament avant son administration, voir rubrique «Précautions particulières d'élimination et de manipulation». **Contre-indications :** REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes ayant une hypersensibilité connue : • aux vaccins contre la diptérite, le tétanus, la poliomylétilte ou la coqueluche, • à l'un des autres composants du vaccin (voir rubrique «Excipients»), • à l'un des résidus du processus de fabrication (formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et albumine de sérum bovin), qui peut être présent à l'état de traces indétectables. REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche. Comme avec les autres vaccins, l'administration de REPEVAX doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** REPEVAX ne doit pas être administré en primo-vaccination. Il convient de respecter de manière générale les recommandations officielles en ce qui concerne l'intervalle entre une dose de rappel de REPEVAX et les doses de rappel antérieures de vaccins diptériques et/ou tétaniques. Des données cliniques chez des adultes ont démontré qu'il n'existe pas de différence cliniquement significative au niveau de la fréquence de survenue des événements indésirables, que REPEVAX ait été administré dès 4 semaines ou au moins 5 ans après une précédente dose de vaccin tétanique et diptérique. **Avant l'immunisation :** La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux de la personne à vacciner (en particulier les vaccinations antérieures et les événements indésirables possibles). Chez les personnes ayant présenté des réactions graves ou sévères dans les 48 heures après l'injection d'un précédent vaccin contenant les mêmes substances, la décision d'administrer le vaccin REPEVAX doit être prise avec précaution. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin. Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels. REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes présentant un trouble neurologique évolutif ou instable, un état épileptique incontrôlé, ou une encéphalopathie évolutive jusqu'à ce qu'un traitement ait été mis en place et que l'état du patient ait été stabilisé. Le taux et la gravité des effets indésirables chez des sujets ayant reçu de l'anatoxine tétanique sont conditionnés par le nombre de doses administrées auparavant et le taux des anticorps pré-existants. L'immunogénicité du vaccin peut être réduite en cas de traitement immuno-supresseur ou de déficit immunitaire. Dans ce cas, il est recommandé de différer si possible la vaccination jusqu'à la fin de la maladie ou du traitement. Néanmoins, la vaccination des personnes ayant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée. **Précautions d'administration :** Ne pas injecter par voie intravasculaire ou intradermique. Les injections intramusculaires doivent être pratiquées avec précaution chez les patients recevant un traitement anti-coagulant ou souffrant de troubles de la coagulation, en raison des risques d'hémorragie. Dans ce cas et suivant les recommandations officielles, l'administration de REPEVAX par injection sous-cutanée profonde peut être envisagée bien que le risque de réactions locales soit augmenté. Un syncope (évanouissement) peut survenir dans le cadre d'une administration de vaccins injectables, comme REPEVAX. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement et, afin de prendre en charge les réactions syncopales. **Autres considérations :** Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés (voir rubrique «Propriétés pharmacodynamiques»). Un nodule persistant au site d'injection peut survenir avec tous les vaccins adsorbés, en particulier si le vaccin est administré dans les couches superficielles du tissu sous-cutané. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin grippal inactivé, d'après les résultats d'une étude clinique menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus. REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin contre l'Hépatite B. REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin papillomavirus humain recombinant, sans interférence clinique significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin. Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (GMT) en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle REPEVAX a été administré de façon concomitante avec la 1^{re} dose de Gardasil (voir rubrique «Effets indésirables»). Des membres différents doivent être utilisés comme site d'injection. Aucune étude d'association n'a été menée avec d'autres vaccins, produits biologiques ou médicaments. Toutefois, en accord avec les recommandations communément admises concernant la vaccination, REPEVAX étant un vaccin inactivé, il peut être administré simultanément avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines, en des sites d'injection séparés. Dans le cas d'un traitement immuno-supresseur, se référer à la rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi».

Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse : L'effet de REPEVAX sur le développement embryofœtal n'a pas été évalué. Aucun effet tératogène n'a été observé suite à l'administration à des femmes enceintes de vaccins contenant des anatoxines diptériques ou tétaniques ou des poliovirus inactivés. Des données existantes sur l'administration pendant la grossesse ne montrent pas d'effet délétère sur le fœtus ou la mère attribuable à REPEVAX. L'administration de REPEVAX à une femme enceinte doit se faire sur la base des recommandations officielles ou sur une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques. Allaitement : L'effet de l'administration de REPEVAX pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Toutefois, étant donné que REPEVAX contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer REPEVAX aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé. **Fertilité :** REPEVAX n'a pas été évalué dans des études de fécondité. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des

machines n'ont pas été étudiés. REPEVAX n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : Lors des essais cliniques conduits avec REPEVAX, le vaccin a été administré à 1 384 sujets incluant 390 enfants âgés de 3 à 6 ans et 994 adolescents et adultes. Suite à la vaccination, les réactions les plus fréquemment rapportées ont été des réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur et œdème). Ces signes et symptômes étaient généralement modérés en intensité et apparaissaient dans les 48 heures suivant la vaccination (les effets indésirables ont été observés dans les 24 heures et dans les 7 jours suivant la vaccination chez les enfants de 3 à 6 ans). Ils disparaissaient tous, sans séquelle. Les taux de réactions locales et générales observés chez les adolescents avaient tendance à être plus élevés que chez les adultes. Dans les 2 groupes d'âge, l'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au site d'injection. Les effets indésirables locaux d'apparition tardive (c'est-à-dire les effets indésirables locaux qui ont débuté ou augmenté en严重性 à 14 jours après la vaccination), tels que douleur au site d'injection, érythème et gonflement sont apparus dans moins de 1,2 % des cas. La plupart des effets indésirables rapportés sont apparus dans les 24 heures après la vaccination. Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents en bonne santé, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration de la 1^{ère} dose de Gardasil de façon concomitante avec REPEVAX a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient inférieures à 10 % et chez la majorité des sujets, les effets indésirables étaient rapportés avec une intensité légère à modérée. Résumé tabulé des effets indésirables : Les effets indésirables sont classés en terme de fréquence selon la convention suivante : • Très fréquent : ($\geq 1/10$) • Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) • Peu fréquent : ($\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$) • Rare : ($\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$) • Très rare : ($< 1/10\,000$), y compris les cas isolés. • Indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Le tableau 1 décrit les effets indésirables observés lors des études cliniques et inclut également des événements indésirables additionnels rapportés spontanément lors de l'utilisation après la mise sur le marché de REPEVAX dans le monde entier. Les événements indésirables chez les enfants ont été collectés à partir d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 5 à 6 ans. La fréquence la plus élevée issue de ces études est présentée. Etant donné que les événements indésirables notifiés après commercialisation étaient rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de calculer leurs fréquences d'une manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme indéterminée.

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés lors des études cliniques et lors de l'utilisation après la mise sur le marché dans le monde

Classe de Système organe	Fréquence	Enfants de 3 à 6 ans	Adolescents et Adultes
Affections hémato-lymphatiques et du système lymphatique	Indéterminée	Lymphadénopathie*	
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions anaphylactiques, telles qu'urticaire, œdème de la face et dyspnée*	
Affections du système nerveux	Très fréquent		Céphalées
	Fréquent	Céphalées	
	Indéterminée	Convulsions, syncope vasovagale, syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, myélite, névrite brachiale, paresthésie/hypoesthésie transitoire du membre vacciné, sensations vertigineuses*	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	Nausées
	Fréquent	Vomissements, Nausées	Diarrhée, Vomissements
	Indéterminée	Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent		Arthralgie/œdème des articulations, Myalgies
	Fréquent	Arthralgie/œdème des articulations	
	Indéterminée	Douleur au niveau du membre vacciné*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/Asthénie, Fièvre†	Fatigue/Asthénie, Frissons
		Douleur au site d'injection, Gonflement au site d'injection, Érythème au site d'injection	
	Fréquent	Irritabilité, Dermatite au site d'injection, Contusion au site d'injection, Prurit au site d'injection	Fièvre†
	Indéterminée	Malaise*, Pâleur*, Œdème étendu d'un membre*, Induration au site d'injection*	

* Effets indésirables observés après commercialisation. † La fièvre était définie comme une température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ dans les groupes Enfants et comme une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dans les groupes Adolescents et Adultes. ‡ Voir section « Description de certains effets indésirables ». § Était observé très fréquemment chez les adolescents et adultes, dans des études avec TRIAXIS (composant d'Tca de REPEVAX‡), contenant la même quantité d'antigènes diphtériques, tétaniques et coqueluchéaux.

Description de certains effets indésirables : Des œdèmes étendus du membre, pouvant s'étendre du site d'injection au-delà de 1 ou 2 articulations, et fréquemment associés à un érythème, avec parfois des vésicules ont été rapportés suite à l'administration de REPEVAX. La majorité de ces réactions apparaissent dans les 48 heures suivant la vaccination et disparaissent spontanément sur une durée moyenne de 4 jours, sans séquelle. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin d/TaP administrées auparavant, avec un risque augmenté à la suite des 4^{ème} et 5^{ème} doses. Population pédiatrique : Le profil de tolérance de REPEVAX chez 390 enfants âgés de 3 à 6 ans, comme présenté dans le tableau 1, provient de deux études cliniques : • Dans une étude clinique, 240 enfants ont reçu une primo-vaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coqueluchéux acellulaire administré à 3,5 et 12 mois, sans dose additionnelle administrée dans la 2^{ème} année de vie. Ces enfants ont reçu REPEVAX à l'âge de 5 à 6 ans. • 150 enfants ayant reçu une primo-vaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coqueluchéaux à germes entiers (sans dose additionnelle administrée dans la 2^{ème} année de vie), ont reçu REPEVAX entre 3 et 5 ans. Dans les deux études, les taux de survenue de la plupart des symptômes généraux dans les 7 à 10 jours suivant la vaccination étaient inférieurs à 10 %. Seules de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) et de la fatigue ont été rapportées chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 6 ans. De plus, une irritabilité a été rapportée chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 5 ans (voir Tableau 1). Un gonflement sévère transitoire du bras vacciné a été rapporté chez moins de 1 % des enfants âgés de 5 à 6 ans. 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 suspect via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. Surdosage : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmaco-thérapeutique : Vaccin contre la diphtérie, le tétanisme, la coqueluche et la poliomélyrite. Code ATC : J07CA02. Études cliniques : Les réponses immunitaires obtenues chez les adultes, adolescents et des enfants âgés de 3 à 6 ans, un mois après la vaccination avec REPEVAX, sont présentées dans le tableau ci-après. L'utilisation de REPEVAX chez les

enfants âgés de 3 à 5 ans s'appuie sur des études cliniques au cours desquelles REPEVAX était administré en tant que 4^{ème} dose (1^{er}rappel) de vaccins diptérique, tétanique, coquelucheux et poliomylétilique.

Tableau 2 : Réponses immunitaires obtenues 4 semaines après vaccination

Antigènes	Seuils	Adultes et adolescents *(n = 994)	Enfants âgés de 5-6 ans†(n = 240)	Enfants âgés de 3-5 ans‡(n = 148)
Diphérie	≥ 0,1 UI/ml	92,8 %	99,4 %	100 %
Tétanos	≥ 0,1 UI/ml§	100 %	99,5 %	100 %
Coqueluche				
Anatoxine coquelucheuse Hémagglutinine filamenteuse	≥ 5 UE/ml**	99,7 %	91,2 %	99,3 %
Pertactine	≥ 5 UE/ml**	99,9 %	99,1 %	99,3 %
Fimbriae types2+3	≥ 5 UE/ml**	99,6 %	100 %	100 %
Polio 1	≥ Dilution 1 : 8	99,9 %	100 %	100 %
Polio 2	≥ Dilution 1 : 8	100 %	100 %	100 %
Polio 3	≥ Dilution 1 : 8	100 %	100 %	100 %

A partir de l'âge de 10 ans, † Primo-vaccination avec un vaccin combiné diptérique, tétanique et coquelucheux acellulaire à l'âge de 3 et 5 mois avec un rappel à l'âge de 12 mois, ‡ Primo-vaccination avec un vaccin combiné diptérique, tétanique et coquelucheux à germes entiers à l'âge de 2, 3 et 4 mois, § Mesuré par ELISA, **UE = Unités ELISA : Des titres en anticorps supérieurs à 5 UE/ml ont été considérés comme les marqueurs possibles d'une protection vis à vis de la coqueluche par Storsaeter J. et al, Vaccine 1998 ;16 :1907-1916.

La tolérance et l'immunogénicité de REPEVAX chez les adultes et les adolescents sont apparues comme étant comparables à celles observées avec une dose unique de rappel de vaccin d'T adsorbé ou de d'T Polio adsorbé contenant une quantité équivalente d'anatoxines diptérique et tétanique et de poliovirus type 1, 2 et 3 inactinés. La réponse plus faible obtenue vis à vis de l'anatoxine diptérique chez les adultes reflétait probablement l'inclusion de certains sujets présentant un historique vaccinal incertain ou incomplet. Les corrélations sérologiques avec la protection contre la coqueluche n'ont pas été établies. Se basant sur la comparaison avec des données obtenues au cours de 2 essais distincts d'efficacité contre la coqueluche Sweden I entre 1992 et 1996, lors desquels la primo-vaccination avec un vaccin combiné diptérique, tétanique et coquelucheux acellulaire de Sanofi Pasteur Ltd a confirmé une efficacité protectrice de 85% vis à vis de la coqueluche, il a été considéré que REPEVAX avait induit des réponses immunitaires protectrices. Dans une étude postérieure, des réponses immunitaires robustes ont été observées suite à l'administration d'une dose unique de REPEVAX chez des enfants anglais âgés de 3 ans et demi à 4 ans précédemment primo-vaccinés avec un vaccin combiné coquelucheux acellulaire (dTaP-IPV-Hib) ou avec un vaccin combiné coquelucheux à germes entiers (DTwP/Hib) et poliomylétilique oral (OPV). *Persistante d'anticorps* Des études pivotales conduites avec TRIAXIS (composant d'Tca de REPEVAX ; contenant la même quantité d'antigènes diptérique, tétanique et coquelucheux) fournissent un suivi des données sérologiques à 3, 5 et 10 ans, chez les sujets précédemment immunisés avec une seule dose de rappel de TRIAXIS. La persistance de la séroprotection contre la diptérie et le tétanos, ainsi que la séropositivité à la coqueluche sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Persistante des taux de séroprotection/séropositivité chez les enfants, adolescents et adultes à 3, 5 et 10 ans suivant une dose de TRIAXIS (composant d'Tca de REPEVAX) (Population PPI)

	Enfants (4-6 ans) ²		Adolescents (11-17 ans) ²			Adultes (18-64 ans) ²		
	5 ans	3 ans	5 ans	10 ans	3 ans	5 ans	10 ans	
Anticorps	N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136	
Diphérie (SN, UI/ml)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100,0	100,0	100,0	100,0	95,2	93,7	99,3
Tétanos (ELISA, UI/ml)	≥ 0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0
Coqueluche (ELISA, UI/ml)		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
PT		97,3	100,0	99,5	100,0	99,3	100,0	100,0
FHA		95,3	99,7	98,5	100,0	98,6	97,1	99,3
PRN		98,7	98,3	99,5	100,0	93,5	99,6	98,5
FIM								

N = Nombre de sujets avec des données disponibles ; SN : séronutralisation ; ELISA : Enzyme Linked Immunoassay

1 Sujets éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un point dans le temps spécifique, ²Age auquel les sujets ont reçu une dose de TRIAXIS, ³Pourcentage de sujets avec des anticorps ≥ 4 EU/ml pour PT, FHA et PRN et ≥ 17 EU/ml pour FIM pour le suivi de 3 ans ; ≥ 4 EU/ml pour PT, FIM et PRN, et ≥ 3 EU/ml pour FHA pour le suivi sur 5 et 10 ans. Dans les études de suivi sérologique conduites avec REPEVAX, les niveaux de séroprotection d'anticorps (≥ 1 : 8 dilution) pour chaque poliovirus (type 1, 2 et 3) étaient maintenus pour 95 à 100% des enfants, adolescents et adultes au terme du suivi de 5 ans et 100% des adolescents au terme du suivi de 10 ans. *Immunogénicité suivant le rappel de vaccination* L'immunogénicité de TRIAXIS (composant d'Tca de REPEVAX) suivant le rappel de vaccination a été évaluée 10 ans après une dose précédente de TRIAXIS ou REPEVAX. Un mois après la vaccination, ≥ 98,5% des participants de l'étude ont atteint des taux séroprotecteurs d'anticorps (≥ 0,1 UI/ml) pour la diptérie et le tétanos, et ≥ 84% ont eu des réponses à la piqûre de rappel pour les antigènes coqueluches. (Une réponse au rappel coqueluches a été définie par une concentration d'anticorps post-vaccinale ≥ 4 fois le LLOQ si le taux de pré-vaccination était < à LLOQ ; ≥ à 4 fois le taux de pré-vaccination s'il était ≥ à LLOQ mais < à 4 fois LLOQ ; ou ≥ à 2 fois le niveau de pré-vaccination s'il était ≥ à 4 fois le LLOQ). Basé sur les données du suivi sérologique et de la vaccination de rappel, REPEVAX peut être utilisé à la place d'un vaccin d'T ou d'un vaccin d'T-polio inactivé pour stimuler l'immunité contre la coqueluche en complément de la diptérie, du tétanos et de la polio. *Immunogénicité chez les sujets naïfs* Après l'administration d'une dose de REPEVAX à 330 adultes ≥ 40 ans qui n'avaient pas reçu de vaccin contenant les valences diptérique et tétanos dans les 20 dernières années : • ≥ 95,8 % des adultes étaient séropositifs (≥ 5 UI/ml) pour les anticorps dirigés contre tous les antigènes pertussiques contenus dans le vaccin • 82,4 % et 92,7 % étaient séroprotégés vis à vis de la diptérie à des seuils de ≥ 0,1 et ≥ 0,01 UI/ml respectivement, • 98,5 % et 99,7 % étaient séroprotégés vis à vis du tétanos à des seuils de ≥ 0,1 et ≥ 0,01 UI/ml respectivement, • et ≥ 98,8 % étaient séroprotégés vis à vis de la polio (types 1, 2 et 3) à des seuils de ≥ dilution 1 : 8. Après l'administration de deux doses supplémentaires de vaccin diptérique-tétanos-polio à 316 sujets, 1 et 6 mois après la première dose, les taux de séroprotection vis à vis de la diptérie

étaient de 94,6 % et 100 % ($\geq 0,1$ et $\geq 0,01$ UI/ml, respectivement), vis-à-vis du tétonas de 100 % ($\geq 0,1$ UI/ml), et vis-à-vis de la polio (types 1, 2 et 3) de 100% (\geq dilution 1 :8) (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Statut immunitaire sérologique (taux de séroprotection/séroréponse et MGC/MGT) avant vaccination et après chaque dose d'un schéma de vaccination avec 3 doses comprenant REPEVAX (dose 1) suivi de 2 doses de REVAXIS, 1 et 6 mois plus tard (dose 2 et 3) chez les sujets vaccinés selon le protocole (FAS)

Antigène	Critère	Pré-vaccination	Post-dose 1 REPEVAX	Post-dose 2 REVAXIS	Post-dose 3 REVAXIS
		N=330	N=330	N=325	N=316
Diphthérie (SN, UI/ml)	MGC IC 95%	0,059 [0,046 ; 0,077]	0,813 [0,624 ; 1,059]	1,373 [1,100 ; 1,715]	1,489 [1,262 ; 1,757]
	$\geq 0,1$ IC 95 %	44,5 % [39,1 ; 50,1]	82,4 % [77,9 ; 86,4]	90,5 % [86,7 ; 93,4]	94,6 % [91,5 ; 96,8]
	$\geq 0,01$ IC 95 %	72,4 % [67,3 ; 77,2]	92,7 % [89,4 ; 95,3]	96,0 % [93,3 ; 97,9]	100 % [98,8 ; 100]
Tétanos (ELISA, UI/ml)	MGC IC 95%	0,48 [0,39 ; 0,60]	6,82 [5,92 ; 7,87]	7,60 [6,77 ; 8,52]	5,46 [5,01 ; 5,96]
	$\geq 0,1$ IC 95 %	81,2 % [76,6 ; 85,3]	98,5 % [96,5 ; 99,5]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
	$\geq 0,01$ IC 95 %	92,4 % [89,0 ; 95,0]	99,7 % [98,3 ; 100]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Poliomyélite (SN, 1/dil)					
Type 1	MGT IC 95 %	162,6 [133,6 ; 198,0]	2869,0 [2432,9 ; 3383,4]	2320,2 [2010,9 ; 2677,0]	1601,9 [1425,4 ; 1800,3]
	≥ 8 IC 95 %	93,3 % [90,1 ; 95,8]	99,4 % [97,8 ; 99,9]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Type 2	MGT IC 95 %	164,5 [137,6 ; 196,8]	3829,7 [3258,5 ; 4501,1]	3256,0 [2818,2 ; 3761,7]	2107,2 [1855,7 ; 2392,8]
	≥ 8 IC 95 %	95,5 % [92,6 ; 97,4]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,9 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Type 3	MGT IC 95 %	69,0 [56,9 ; 83,6]	5011,4 [4177,4 ; 6012,0]	3615,6 [3100,5 ; 4216,4]	2125,8 [1875,5 ; 2409,6]
	≥ 8 IC 95 %	89,1 % [85,2 ; 92,2]	98,8 % [96,9 ; 99,7]	99,7 % [98,3 ; 100]	100 % [98,8 ; 100]
Coqueluche (ELISA, EU/ml)					
PT	MGC IC 95%	7,7 [6,8 ; 8,7]	41,3 [36,7 ; 46,5]	-	-
	≥ 5 IC 95 %	-	96,3 % [93,6 ; 98,1]	-	-
FHA	MGC IC 95%	28,5 [25,5 ; 31,8]	186,7 [169,6 ; 205,6]	-	-
	≥ 5 IC 95 %	-	100 % [98,9 ; 100]	-	-
PRN	MGC IC 95%	7,7 [6,7 ; 8,9]	328,6 [273,0 ; 395,6]	-	-
	≥ 5 IC 95 %	-	96,4 % [97,8 ; 99,9]	-	-
FIM 2&3	MGC IC 95%	6,1 [5,2 ; 7,1]	149,6 [123,6 ; 181,0]	-	-
	≥ 5 IC 95 %	-	95,8 % [93,0 ; 97,7]	-	-

MGC : Moyenne géométrique des concentrations en anticorps ; MGT : Moyenne géométrique des titres d'anticorps ; IC : Intervalle de Confiance ; SN : Séroneutralisation ; ELISA : Enzyme Linked Immunoassay ; dil : dilution

FAS : Full Analysis Set – comprend tous les sujets qui ont reçu le schéma complet et pour qui l'évaluation de l'immunogénicité post-vaccinale était disponible.

Propriétés pharmacocinétiques : L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins. **Données de sécurité pré-clinique :** Des données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, en se basant sur des études conventionnelles de toxicité à des doses répétées. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités :** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec aucun autre vaccin ni avec d'autres médicaments. **Précautions particulières de conservation :** A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. **Ne pas congeler.** Jeter le vaccin si celui-ci a été congelé. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Mode d'emploi :** Tout produit parentéral doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou le changement de coloration avant son administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament. L'aspect normal du vaccin est une suspension uniforme trouble blanchâtre qui peut sédimer durant la conservation. Bien agiter la seringue pré-remplie pour obtenir une suspension homogène avant l'administration du vaccin. Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue pré-remplie puis tournée à 90 degrés. **Élimination :** Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées. **CIP 34009 368 7397 1** : 0,5 ml de suspension en seringue pré-remplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobromobutyle ou bromobutyle ou chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap (chlorobromobutyle élastomère) avec deux aiguilles séparées - boîte de 1 – Remb. Séc. Soc. à 65% dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur. Agréé Coll - **PRIX** : 23,37 € - **SANOFI PASTEUR EUROPE** – 14 Espace Henry Vallée – 69007 Lyon. 01.18B

Sanofi Pasteur Europe vous informe que les visiteurs médicaux présentant ses produits se sont engagés à :

- respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.
- connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.
- présenter au professionnel de santé, à sa demande, les règles de déontologie portées par la charte et la certification et à répondre à ses questions

Pour plus d'informations en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, ou pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale vous pouvez nous contacter à l'adresse : chartespe@sanofi.com

Pour tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance, ou toute demande d'information médicale, vous pouvez contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 55 56 58 (services & appels gratuits)
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

Sanofi Pasteur Europe ou l'un de ses sous-traitant peut être amené à collecter des données vous concernant portant sur l'identité, la vie professionnelle, la formation, l'acceptation de la participation à des études. Cette collecte a pour objectif de vous transmettre de l'information sur nos produits et environnement et à enrichir notre connaissance des professionnels de santé afin de mieux adapter notre offre de produits et services. Peuvent être destinataires de ces données : toutes les sociétés du groupe Sanofi qui utilisent des informations vous concernant dans le respect de la finalité susvisée. Ces données ne sont pas revendues à des tiers. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données personnelles vous concernant. Pour toute demande, vous pouvez vous adresser à « privacy-office-france@sanofi.com»