

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PEDIACEL^{MD}

Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé et au vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique – conjugué)

Suspension pour injection intramusculaire

(Pour une immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et Haemophilus influenzae de type b)

Code ATC: J07CA06

Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

Date d'approbation initiale :
8 décembre 2000

Date de révision :
8 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276781

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	03 2023
2 CONTRE-INDICATIONS	03 2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	03 2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	03 2023
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	06 2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	03 2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	03 2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11

8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	12
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action	15
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	19
14.2	Résultats des études.....	21
14.4	Immunogénicité.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PEDIACEL^{MD} est indiqué pour :

- l'immunisation primaire des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois et des enfants jusqu'à 6 ans (avant leur 7^e anniversaire), contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'infection invasive à *H. influenzae* type b. (Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)¹

1.1 Enfants

PEDIACEL^{MD} n'est pas indiqué pour les enfants de moins de 2 mois ou de 7 ans et plus.

1.2 Personnes âgées

PEDIACEL^{MD} n'est pas indiqué pour les adultes et les aînés/personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité à l'un des composants de PEDIACEL^{MD} ou une réaction ayant mis la vie en danger lors d'une administration antérieure de ce vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants sont des contre-indications à cette vaccination. (Voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE) Étant donné que les composants vaccinaux responsables n'ont pas été identifiés avec certitude, aucun d'entre eux ne doit être administré. Par ailleurs, ces personnes peuvent être orientées vers un allergologue pour évaluer si une reprise de la vaccination peut être envisagée.

Troubles neurologiques aigus

Les événements suivants représentent des contre-indications à l'administration de tout vaccin comportant des antigènes coquelucheux, y compris de PEDIACEL^{MD}:

Toute encéphalopathie (p. ex., coma, atténuation de l'état de conscience, convulsions prolongées) survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente d'un vaccin contenant des antigènes coquelucheux, et non attribuable à une autre cause identifiable.

Toute maladie neurologique évolutive, y compris des spasmes infantiles, une épilepsie non maîtrisée, une encéphalopathie évolutive. Le vaccin anticoquelucheux ne doit pas être administré aux personnes qui présentent ces affections tant qu'un schéma thérapeutique n'a pas été établi et que l'état du patient ne s'est pas stabilisé.

¹ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour la vaccination systématique, il est recommandé d'administrer PEDIACEL^{MD} en une série de 4 injections uniques de 0,5 mL de PEDIACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois.

Si un retard par rapport à ce calendrier se produit pour une raison quelconque, il est recommandé d'administrer 3 doses à intervalles de 2 mois, suivies d'une quatrième dose 6 à 12 mois environ après la troisième.

Dans la mesure du possible, utiliser PEDIACEL^{MD} pour chacune des quatre doses de la série de vaccination car il n'existe pas de données cliniques indiquant que PEDIACEL^{MD} peut être utilisé en intermittence avec un autre vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné autorisé. Dans les cas où on a utilisé à l'origine une marque différente de vaccin DTCa, DTCa-VPI ou DTCa-VPI/Hib, ou encore une marque inconnue, prière de consulter la dernière édition du Guide canadien d'immunisation.

Les nourrissons prématurés dont l'état clinique est satisfaisant doivent être immunisés à l'aide de doses complètes de vaccin au même âge et selon le même calendrier que les nourrissons nés à terme, quel que soit le poids à la naissance.²

Il faut éviter de fractionner la dose (<0,5 mL). L'effet des doses fractionnées sur l'innocuité et l'efficacité n'a pas été déterminé.

L'immunisation de l'enfant doit être complétée à l'aide d'une dose unique de 0,5 mL de QUADRACEL^{MD} [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé], produit fabriqué par Sanofi Pasteur Limitée, entre 4 et 6 ans (c'est-à-dire au moment de l'entrée à l'école). Une autre solution consiste à administrer ADACEL^{MD} [anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés] et VPI en des points différents pour le rappel à l'âge de 4 à 6 ans. Ce rappel est inutile si la quatrième dose de PEDIACEL^{MD} a été administrée après le quatrième anniversaire de l'enfant.³

Une dose de rappel doit être administrée 10 ans plus tard, durant l'adolescence, avec ADACEL^{MD} ou avec Td Adsorbées. Par la suite, un vaccin de rappel dT doit être administré à tous les 10 ans.

4.4 Administration

POUR ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT

Avant l'utilisation, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères ou d'une coloration anormale. Si c'est le cas, ne pas administrer le produit.

² Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

³ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

Bien agiter la fiole jusqu'à obtenir une suspension uniforme et trouble. Nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'un germicide approprié avant de prélever la dose. Ne pas enlever le bouchon ni le sceau métallique qui le maintient en place.

Utiliser une technique aseptique. Utiliser une aiguille et une seringue stériles distinctes, ou une aiguille montée stérile à usage unique pour chaque patient afin d'éviter toute transmission de maladie. Ne pas remettre les capuchons sur les aiguilles, et se débarrasser de celles-ci conformément aux lignes directrices relatives aux déchets biologiques dangereux.

Avant l'administration, nettoyer la peau qui recouvre le point d'injection à l'aide d'un germicide approprié. Administrer l'intégralité du volume (0,5 mL) par voie intramusculaire (I.M.). Chez les nourrissons de moins de 1 an, la face antérolatérale de la cuisse est la plus musclée et est par conséquent le point d'injection de prédilection. Chez les enfants plus âgés, le muscle deltoïde est en général suffisamment volumineux pour supporter l'injection.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou l'infirmière inscrive les antécédents vaccinaux au dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier permanent doit contenir le nom du vaccin, la date d'inoculation, la dose, le nom du fabricant et le numéro du lot.

Précautions liées à la voie d'administration : Ne pas administrer PEDIACEL^{MD} par injection intravasculaire; s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Ne pas utiliser les voies d'administration intradermique ou sous-cutanée.

PEDIACEL^{MD} ne doit pas être injecté dans la fesse.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Afin d'assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers d'immunisation des patients ainsi que la surveillance de l'innocuité, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date de l'administration, la quantité de la dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection (voir concentration et composition ci-dessous)	Excipients : Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, Polysorbate 80 Résidus du processus de fabrication: de l'albumine bovine sérique, de la néomycine, de la polymyxine B, de la streptomycine, du formaldéhyde et du glutaraldéhyde sont présents en traces infimes.

Formes posologiques

PEDIACEL^{MD} se présente sous la forme d'une suspension stérile, uniforme, trouble et blanche à blanc cassé, contenue dans une fiole.

Composition

Chaque dose unique (0,5 mL) contient:

Ingrédients actifs

Anatoxine diphtérique	15 Lf
Anatoxine tétanique	5 Lf
Vaccin anticoquelucheux acellulaire	
Anatoxine coquelucheuse (AC)	20 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	20 µg
Pertactine (PRN)	3 µg
Fimbriae de types 2 et 3 (FIM)	5 µg
Vaccin antipoliomyélitique inactivé	
Type 1 (Mahoney)	29 unités d'antigène D*
Type 2 (MEF1)	7 unités d'antigène D*
Type 3 (Saukett)	26 unités d'antigène D*
Polysaccharide capsulaire de phosphate de polyribosylribitol purifié (PRP) de Haemophilus influenzae type b en liaison covalente à 18-30 µg de protéine tétanique	10 µg

* Ces quantités d'antigènes sont strictement les mêmes que celles exprimées précédemment comme étant 40-8-32 Unités d'antigène D, pour les virus de types 1, 2 et 3, respectivement, lorsqu'elles sont mesurées par une autre méthode immunochimique appropriée.

Autres ingrédients

Excipients:

Phosphate d'aluminium (adjuvant)	1,5 mg
2-phénoxyéthanol	0,6% v/v
Polysorbate 80	≤0,1% p/v

Résidus du processus de fabrication: de l'albumine bovine sérique, de la néomycine, de la polymyxine B, de la streptomycine, du formaldéhyde et du glutaraldéhyde sont présents en traces infimes.

Conditionnement

PEDIACEL^{MD} est fourni en fioles d'une dose unique.

Les fioles sont fabriquées en verre de type 1. Le système de fermeture du contenant de PEDIACEL^{MD} ne renferme pas de latex (caoutchouc naturel).

PEDIACEL^{MD} est disponible en boîte de :

- 1 fiole d'une dose unique (0,5 mL)
- 5 fioles d'une dose unique (0,5 mL)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PEDIACEL^{MD} ne doit pas être employé dans le traitement des maladies causées par *Corynebacterium diphtheriæ*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, poliovirus ou *Haemophilus influenzae* type b.

Avant d'administrer PEDIACEL^{MD}, les prestataires de soins de santé doivent informer le parent ou tuteur du patient à immuniser des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au parent ou tuteur avant la vaccination, en insistant sur l'importance d'effectuer la série vaccinale complète.

Il est extrêmement important d'interroger le patient, son parent ou son tuteur sur tout symptôme et/ou signe de réaction indésirable éventuellement apparu après l'administration d'une dose antérieure de vaccin. (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES.)

La fréquence et la gravité des effets indésirables constatés chez les patients traités par anatoxine tétanique sont influencées par le nombre de doses déjà reçues et par la concentration préexistante en antitoxines.⁴

Comme avec tout vaccin, il est possible que PEDIACEL^{MD} ne protège pas tous les sujets vaccinés.

Les vaccins qui contiennent l'antigène Hib ne confèrent aucune protection contre les infections par d'autres types d'H. influenzae, ni contre les méningites d'autre origine.

La protéine tétanique contenue dans les vaccins conjugués renfermant de l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse ne peut en aucun cas remplacer la vaccination antitétanique habituelle.

Un syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) est survenu après l'administration de vaccins DTCa. On peut s'attendre à ce que certains cas de MSN, dus au seul effet du hasard, surviennent après l'injection de PEDIACEL^{MD}.

Maladie fébrile et aiguë : Il est recommandé de reporter la vaccination en cas de maladie aiguë ou fébrile. En revanche, une maladie qui ne s'accompagne que d'une faible fièvre ne constitue habituellement pas une raison suffisante pour retarder la vaccination.

Si l'un des événements suivants survient au cours de la période spécifiée s'écoulant après l'administration d'un vaccin anticoquelucheux à cellules entières ou contenant un composant acellulaire, la décision d'utiliser PEDIACEL^{MD} ne se prendra qu'après un examen attentif des avantages potentiels et des risques possibles:

- température $\geq 40,5$ °C (105 °F) au cours des 48 heures suivantes, non attribuable à une autre cause identifiable;
- collapsus ou état ressemblant à un choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) au cours des 48 heures suivantes;
- pleurs prolongés d'une durée ≥ 3 heures au cours des 48 heures suivantes;
- convulsions avec ou sans fièvre au cours des 3 jours suivants.

Hématologique

Comme les injections intramusculaires font courir un risque de formation d'hématome local aux personnes qui souffrent de troubles hémostatiques, tels que l'hémophilie ou la thrombopénie, ou qui sont traitées par un anticoagulant, on évitera de leur administrer PEDIACEL^{MD} par cette voie, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur le risque. Si l'on décide d'administrer un quelconque produit par injection intramusculaire à de tels patients, on procédera avec précaution en prenant des mesures pour éviter le risque de formation d'un hématome après l'injection.

⁴ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

Immunitaire

Le risque d'apparition d'une réaction allergique chez les personnes sensibles aux composants du vaccin doit être évalué. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir après l'utilisation de PEDIACEL^{MD} même chez des personnes qui ne comptent pas d'antécédent d'hypersensibilité aux composants du produit. Des cas de réaction allergique ou anaphylactique ont été signalés après l'administration de certaines préparations contenant des anatoxines diphtérique et tétanique et/ou des antigènes coquelucheux.

Une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1 :1 000) et d'autres agents appropriés doivent être disponibles pour une utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë. Les prestataires de soins de santé doivent bien connaître les dernières recommandations en matière de premiers soins de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, y compris la gestion adéquate des voies aériennes. Pour tout renseignement concernant le diagnostic et le traitement des réactions anaphylactiques, consulter la dernière édition du Guide canadien d'immunisation ou visiter le site web de Santé Canada.⁵

Les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) peuvent ne pas obtenir la réponse immunitaire attendue. Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder leur vaccination jusqu'à la fin du traitement immunodépresseur. En revanche, ACIP indique que la vaccination des personnes souffrant d'immunodéficience chronique, due par exemple à une infection à VIH, est recommandée, même si la réponse immunitaire risque d'être incomplète.⁶

Neurologique

Une analyse effectuée par l'Institute of Medicine des États-Unis (IOM) a mis en évidence une relation de cause à effet entre l'administration d'anatoxine tétanique et l'apparition d'une névrite brachiale ou d'un syndrome de Guillain-Barré (SGB). Si le SGB est survenu dans les 6 semaines suivant l'administration antérieure d'un vaccin contenant une anatoxine tétanique, il conviendra d'évaluer soigneusement les avantages potentiels et les risques possibles de l'administration de PEDIACEL^{MD} ou de tout autre vaccin contenant cette même anatoxine.

Quelques cas de maladies démyélinisantes du système nerveux central, de mononeuropathies périphériques et de mononeuropathies crâniennes ont été signalées après l'administration de vaccins contenant des anatoxines tétanique et/ou diphtérique, bien que l'IOM ait conclu que ces données ne permettaient ni d'affirmer ni de rejeter une relation de cause à effet entre ces affections et la vaccination.

Les épisodes hypotoniques-hyporéactifs (EHHs) sont rares après l'administration de vaccins DCT contenant un agent anticoquelucheux à cellules entières et encore plus rares après l'administration de vaccins DCT et DT avec agent anticoquelucheux acellulaire. Les antécédents d'EHH ne sont pas une

⁵ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

contre-indication à l'utilisation des vaccins anticoquelucheux acellulaires, mais ils recommandent la prudence dans ces cas.⁶

Précautions relatives à la syncope

Une syncope peut survenir après, ou même avant, l'administration d'un vaccin, quel que soit le produit injecté. Il s'agit d'une réaction psychogène à l'aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir les chutes et les blessures, et pour prendre la syncope en charge, le cas échéant.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Ce vaccin ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

Ce vaccin ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Actuellement, les vaccins à Haemophilus b conjugués ne sont pas recommandés pour les nourrissons avant l'âge de 2 mois.

Le risque possible d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte au moment d'administrer la première série de vaccinations aux nouveau-nés très prématurés (nés au bout de 28 semaines de gestation, voire moins), et en particulier à ceux qui comptent un antécédent d'immaturation respiratoire. Comme le bénéfice de la vaccination est élevé dans ce groupe de nouveau-nés, ce traitement ne peut être ni refusé ni retardé.

7.1.4 Personnes âgées

Ce vaccin ne doit pas être administré aux adultes et les aînés/personnes âgées.

⁶ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions hautement variables, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques d'un vaccin ne peuvent être comparés directement à ceux constatés avec un autre vaccin et sont également susceptibles de ne pas refléter les taux enregistrés en pratique. Les renseignements concernant les effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent cependant s'avérer utiles pour identifier les événements indésirables qui semblent être liés à l'utilisation du vaccin, et pour en estimer la fréquence.

Lors d'un essai clinique comparatif randomisé réalisé au Canada, 339 nourrissons ont été vaccinés avec PEDIACEL^{MD} à l'âge de 2, 4 et 6 mois. En outre, 301 de ces enfants ont été vaccinés à l'âge de 18 mois. Les réactions au point d'injection étaient généralement bénignes. Un tiers environ des enfants ayant reçu PEDIACEL^{MD} ont présenté une rougeur, une tuméfaction ou une douleur près du point d'injection. Les fréquences de réactions au point d'injection notifiées à l'interrogatoire sont indiquées au Tableau 2.

Tableau 2: Pourcentage de réactions systémiques notifiées à l'interrogatoire au cours des 24 heures suivant l'administration d'une vaccination par dose unique de PEDIACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois

Réactions notifiées à l'interrogatoire	2 mois (n = 336)	4 mois (n = 331)	6 mois (n = 330)	18 mois (n = 300)
Réactions au point d'injection				
Rougeur	6,8	12,7	9,7	19,7
Tuméfaction	12,5	10,3	9,7	13,7
Douleur	22,6	22,1	14,8	33,0
Réactions systémiques				
Fièvre $\geq 38,0$ °C	13,4	19,6	15,9	19,5
Pleurs	27,7	34,7	23,0	17,0
Perte d'appétit	29,2	19,3	15,2	13,3
Diarrhée	9,2	4,8	7,0	7,0
Vomissements	6,8	5,7	3,3	4,0
Irritabilité	42,3	46,8	38,2	27,7
Réduction de l'activité	44,9	29,9	13,9	12,0

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les autres événements indésirables suivants ont été spontanément signalés depuis la commercialisation de PEDIACEL^{MD} à travers le monde. Étant donné que ces événements ont été déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. La décision de mentionner ces événements dans la notice a été motivée par un ou plusieurs des facteurs suivants: 1) la gravité de l'événement; 2) la fréquence de sa déclaration; 3) la solidité du lien de causalité avec PEDIACEL^{MD}.

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité, réaction anaphylactique (p. ex. urticaire, angioedème).

Affections psychiatriques

Irritabilité, cris

Affections du système nerveux

Convulsions (avec ou sans fièvre), pleurs prolongés ou anormalement stridents, épisodes hypotoniques-hyperactifs (le nourrisson est pâle, hypotonique [muscles relâchés] et ne réagit pas aux stimulations de ses parents). Jusqu'à présent, ces épisodes n'ont pas été associés à des séquelles permanentes. Somnolence.

Affections vasculaires

Pâleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Apnée.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Érythème, éruption cutanée

Anomalies musculo-squelettiques, affections du tissu conjonctif et des os

Douleur dans le membre vacciné

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Forte fièvre (>40,5 °C), masse au point d'injection, asthénie, et apathie

Très rarement, des réactions étendues ont été observées chez des enfants au point d'injection (>50 mm), y compris des œdèmes étendus du membre, pouvant dépasser une, voire deux articulations, après l'administration de PEDIACEL^{MD}. Ces réactions commencent habituellement dans les 24 à 72 heures suivant la vaccination. Elles peuvent s'accompagner d'érythème, d'une sensation de chaleur, de sensibilité ou de douleur, localisés au point d'injection, et disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours qui suivent. Le risque paraît dépendre du nombre de doses antérieures de vaccin contenant un agent anticoagulant acellulaire, et est maximum après les 4e et 5e doses.

Une réaction œdémateuse affectant l'un des membres inférieurs, ou les deux, peut survenir à la suite de l'administration de vaccins contre *H. influenzae* de type b. Lorsque ce phénomène survient,

il se produit principalement après les premières injections et s'observe au cours des premières heures qui suivent la vaccination. Les symptômes qui lui sont associés peuvent comprendre une cyanose, une rougeur, un purpura transitoire et des pleurs stridents. Tous ces événements ont disparu spontanément et sans séquelles en l'espace de 24 heures.

Conformément aux exigences locales, les professionnels de la santé doivent signaler toute réaction indésirable liée dans le temps à l'administration du vaccin (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins)..

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Administration concomitante d'autres vaccins

L'administration de vaccins vivants ou inactivés les plus couramment utilisés lors de la même visite du patient a donné des taux de séroconversion et des taux d'effets secondaires semblables à ceux observés lorsque ces produits sont administrés séparément. Les vaccins administrés simultanément doivent être administrés à l'aide de seringues distinctes à des sites distincts. Il est conseillé d'administrer les vaccins simultanément, en particulier lorsqu'il n'est pas certain que le sujet reviendra pour recevoir les vaccinations ultérieures.⁷

PEDIACEL^{MD} ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres solutions injectables.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies

⁷ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Une antigénurie a parfois été observée après l'administration d'un vaccin contenant l'antigène Hib. La détection d'antigènes dans l'urine peut donc ne pas constituer une preuve absolue de maladie à *H. influenzae* de type b au cours des deux semaines qui suivent une vaccination.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Diphthérie et tétanos

Les souches de *C. diphtheriæ* qui produisent la toxine diphtérique peuvent provoquer une maladie grave ou fatale qui se caractérise par une inflammation des muqueuses des voies respiratoires supérieures ainsi que par des lésions du myocarde et du système nerveux dues à la toxine. La protection contre la maladie attribuable à *C. diphtheriæ* est conférée lors de l'apparition d'anticorps qui neutralisent la toxine diphtérique. Un taux sérique d'antitoxine diphtérique de 0,01 UI/mL est considéré comme le taux le plus faible capable de conférer une certaine protection. Des taux d'antitoxine d'au moins 0,1 UI/mL sont généralement considérés comme protecteurs. Le taux de 1,0 UI/mL a été associé à une protection à long terme.

Le tétanos est une maladie aiguë et souvent mortelle qui est causée par une neurotoxine extrêmement virulente sécrétée par *C. tetani*. Cette toxine provoque un dysfonctionnement neuromusculaire qui se traduit par une rigidité et des spasmes des muscles squelettiques. La protection contre la maladie attribuable à *C. tetani* est conférée lors de l'apparition d'anticorps capables de neutraliser la toxine tétanique. Un taux sérique d'antitoxine tétanique d'au moins 0,01 UI/mL, tel que mesuré par un test de neutralisation, constitue le niveau de protection minimum. Un taux d'antitoxine tétanique atteignant au moins 0,1 UI/mL, tel que mesuré par le test ELISA utilisé dans les études cliniques portant sur PEDIACEL^{MD}, est considéré comme protecteur contre le tétanos. Le taux de 1,0 UI/mL a été associé à une protection à long terme.

Coqueluche

La coqueluche est une affection respiratoire causée par *B. pertussis*. Ce coccobacille Gram négatif produit divers composants biologiquement actifs dont le rôle dans la pathogénie de la coqueluche ou dans l'immunité vis-à-vis de cette maladie n'a pas été clairement défini. Le mécanisme de protection contre l'infection à *B. pertussis* n'est pas bien compris.

Poliomyélite

Le vaccin antipoliomyélitique inactivé induit la production de taux détectables d'anticorps neutralisants contre chaque type de poliovirus. La détection d'anticorps neutralisants spécifiques des divers types est corrélée avec l'apparition d'une protection.

Haemophilus influenzae de type b: La réaction à un vaccin conjugué dirigé contre Haemophilus b est typique d'une réaction immunitaire dépendant des cellules T, avec induction d'un amorçage puis d'une mémoire immunologique. L'activité bactéricide contre Hib apparaît dans le sérum après la vaccination et est corrélée avec la fabrication d'anticorps anti-PRP induite par le vaccin conjugué anti-Hib. Chez les

enfants âgés ≥ 24 mois, l'apparition d'anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire d'*H. influenzae* (anti-PRP) à un titre $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ après une vaccination par un vaccin anti-PRP non conjugué était corrélée avec une protection contre les variantes invasives de la maladie à *H. influenzae* de type b immédiatement après l'immunisation, tandis que les titres $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ étaient corrélés avec une protection d'au moins un an. Bien qu'on ignore l'intérêt des seuils de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ et 1,0 $\mu\text{g/mL}$ pour la protection clinique offerte par une immunisation à l'aide de vaccins conjugués, ces taux ont servi à évaluer la production d'anticorps déclenchée par la vaccination.

10.2 Pharmacodynamie

Diphthérie et tétanos : Dans un essai clinique mené au Canada, 100% (n = 300) des enfants immunisés par 4 doses de PEDIACEL^{MD} ont obtenu des taux sériques d'antitoxines diphtériques et tétaniques d'au moins 0,01 UI/mL, et 100% de ces taux sériques d'antitoxines atteignaient au moins 0,1 UI/mL.

Une fois la série de vaccinations de l'enfance terminée, les anticorps circulants dirigés contre les anatoxines diphtérique et tétanique diminuent progressivement, tout en se maintenant apparemment à des niveaux protecteurs pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans. Des rappels d'anatoxines diphtérique et tétanique sont recommandés tous les 10 ans.⁸

Coqueluche : Dans un essai clinique mené en Suède (Sweden I Efficacy Trial), les antigènes coquelucheux contenus dans PEDIACEL^{MD} (à savoir, AC, FHA, PRN et FIM) se sont révélés capables de prévenir la coqueluche chez de très jeunes enfants avec une efficacité protectrice de 85,2% selon la définition des cas adoptée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (≥ 21 jours consécutifs d'une toux paroxystique accompagnée d'une confirmation sérologique ou par culture, ou d'un lien épidémiologique avec un cas avéré). Dans la même étude, l'efficacité protectrice contre les formes légères de la maladie atteignait 77,9%.

Les taux sériques minimums d'anticorps dirigés contre les composants du vaccin anticoquelucheux qui protègent spécifiquement contre le développement clinique de la coqueluche n'ont pas été déterminés. Un certain nombre d'études ont cependant démontré une corrélation entre la formation d'anticorps sériques dirigés contre les composants du vaccin anticoquelucheux et l'apparition d'une protection contre les manifestations cliniques de la maladie. Dans un essai clinique contrôlé effectué en Suède (Sweden II Trial), l'efficacité d'un vaccin DTCa contenant la même formulation en antigènes coquelucheux que PEDIACEL^{MD} s'est avérée suffisante pour fournir une protection deux à trois fois plus élevée contre la coqueluche, quelle que soit la toux accompagnante, que celle conférée par le vaccin anticoquelucheux à trois antigènes. La différence observée conforte l'hypothèse émise au sujet du rôle que jouent les fimbriae de types 2 et 3 dans la protection contre la colonisation par *B. pertussis* et la forme bénigne de la maladie.

PEDIACEL^{MD} est une variante complètement liquide de PENTACEL^{MD} [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélique inactivé], ces

⁸ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives supplémentaires sur les vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'hépatite.

deux vaccins contiennent des antigènes similaires. PENTACEL^{MD} est utilisé dans la prévention et la maîtrise de la coqueluche au Canada depuis son introduction en 1997-1998. Plus de 13 millions de doses de PENTACEL^{MD} ont été administrées à des enfants canadiens (à 2, 4, 6 et 18 mois) depuis 1997.

Dans une publication récente, Bettinger *et al* ont analysé les cas de coqueluche survenus entre 1991 et 2004 en utilisant les données de surveillance recueillies par le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), réseau s'appuyant sur 12 hôpitaux canadiens de soins pédiatriques de troisième ligne. Globalement, ces données montrent un déclin de la fréquence de la coqueluche pendant les années d'utilisation de PENTACEL^{MD} (1999 à 2004) par comparaison aux observations effectuées pendant la période d'utilisation du vaccin anticoquelucheux à cellules entières (1991 à 1996). Parmi les enfants âgés de 1 à 4 ans, l'incidence de la coqueluche a baissé de 85%. Les renseignements provenant des Territoires du Nord-Ouest, de Terre-Neuve-et-Labrador et de Colombie-Britannique confirment les données nationales et celles du programme IMPACT en révélant un déclin progressif des cas de coqueluche parmi les nourrissons et les enfants âgés de 9 ans ou moins.

Poliomyélite : Une étude clinique portant sur l'administration de PEDIACEL^{MD} à 300 nourrissons canadiens a montré qu'après 4 doses, plus de 99,7% des enfants vaccinés obtenaient des taux protecteurs d'anticorps (titres $\geq 1:8$) contre les poliovirus de types 1, 2 et 3 après la première série d'injections.

10.3 Pharmacocinétique

Durée de l'effet

Pour assurer une protection optimale pendant l'enfance, il convient d'administrer 4 doses consécutives à 2, 4, 6 et 18 mois. Un rappel par un vaccin contenant des antigènes diphtériques, tétaniques et coquelucheux acellulaires avec ou sans IPV est indispensable entre 4 et 6 ans.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). Ne pas congeler. Jeter le produit s'il a été exposé au gel. (≤ 0 °C). PEDIACEL^{MD} s'est révélé stable aux températures comprises entre 8 °C et 25 °C, pendant une période maximale de 3 jours (72 heures). Ces données ne doivent pas être considérées comme une recommandation pour l'expédition ou l'entreposage, mais peuvent guider la décision à prendre au sujet de l'utilisation en cas de variation temporaire de la température.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser après la date de péremption.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

PEDIACEL^{MD} [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé et au vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine

tétanique - conjugué]] est une suspension stérile, uniforme, trouble, blanche à blanc cassé d'anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux adsorbés séparément sur phosphate d'aluminium, combinés avec vaccin antipoliomyélitique inactivé (cultivé sur cellules Vero) de types 1, 2 et 3 (VPI), et polysaccharide capsulaire (de phosphate de polyribosylribitol , PRP) de *H. influenzae* type b en liaison covalente avec la protéine tétanique, et suspendus dans de l'eau pour injections. L'agent anticoquelucheux acellulaire se compose de 5 antigènes purifiés de la coqueluche (PT, FHA, PRN et FIM).

Substance pharmaceutique

Nom propre : Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé et au vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué)

Caractéristiques du produit :

PEDIACEL^{MD} est une suspension aqueuse (préparée avec de l'eau pour injection) d'anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées sur du phosphate d'aluminium, ainsi que d'un vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné à un vaccin antipoliomyélitique inactivé (fabriqué à partir de cellules vero) de types 1, 2 et 3 et au polysaccharide capsulaire d'*H. influenzae* de type b (polyribosylribitol phosphate, PRP) lié de façon covalente à une protéine tétanique; cette suspension est stérile, uniforme, trouble, blanche à blanc cassé. Ce vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de cinq antigènes purifiés de la coqueluche (AC, FHA, PRN, FIM).

C. diphtheriae est cultivé dans un milieu de culture de Mueller modifié. Après purification par fractionnement au sulfate d'ammonium, la toxine diphtérique est détoxifiée au formaldéhyde, puis diafiltrée. *C. tetani* est cultivé dans un milieu de culture modifié de Mueller-Miller contenant de l'hydrolysate acide de caséine sans infusion de cœur de bœuf. La toxine tétanique est détoxifiée au formaldéhyde et purifiée par fractionnement au sulfate d'ammonium et diafiltration. Les anatoxines diphtérique et tétanique sont adsorbées séparément sur du phosphate d'aluminium.

Les 5 composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire sont prélevés sur des cultures de *B. pertussis* en milieu de Stainer-Scholte modifié par l'addition d'hydrolysate acide de caséine et de diméthyl- β -cyclodextrine. AC, FHA et PRN sont isolées séparément à partir du surnageant du milieu de culture. Les fimbriae de types 2 et 3 (FIM) sont extraites des cellules bactériennes et co-purifiées. Les antigènes coquelucheux sont purifiés par filtration séquentielle, précipitation au sel, ultrafiltration et chromatographie. L'AC est détoxifiée au glutaraldéhyde et la FHA est traitée au formaldéhyde. Les aldéhydes résiduels sont éliminés par diafiltration. Les différents antigènes sont adsorbés séparément sur du phosphate d'aluminium.

Les composants adsorbés de diphtérie, de tétanos et de coqueluche acellulaire sont combinés en un concentré intermédiaire.

Le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) est un produit hautement purifié et inactivé, comprenant trois types de poliovirus : le type 1 (Mahoney), le type 2 (MEF-1) et le type 3 (Saukett). Chacune des trois souches de poliovirus est produite individuellement dans des cellules vero cultivées sur des microporteurs. La récolte virale unique est concentrée et purifiée, puis inactivée à l'aide de formaldéhyde pour produire le type 1, 2 ou 3 monovalent. Les concentrés monovalents de chaque type sont ensuite combinés en quantités appropriées pour produire un concentré trivalent.

Le composant *Haemophilus b* (Hib) conjugué de PEDIACEL^{MD} est le polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus b* (polyribosylribitol phosphate, PRP); ce polymère de haut poids moléculaire est préparé à partir d'une culture de la souche 1482 d'*H. influenzae* de type b dans un milieu semi-synthétique et est lié de façon covalente à une protéine tétanique. Cette protéine tétanique est préparée par purification au sulfate d'ammonium et inactivation au formol de la toxine provenant de cultures de *C. tetani* (souche de Harvard) sur un milieu de Mueller et Miller modifié. La protéine est stérilisée par filtrage avant le processus de conjugaison.

Le concentré intermédiaire en composants adsorbés de diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire est combiné aux concentrés en PRP-T conjugué et en VPI (types 1, 2 et 3 sur cellules vero). De l'eau pour injection contenant du polysorbate 80 et du 2-phénoxyéthanol est ajoutée pour parachever la formulation.

Les anatoxines diphtérique et tétanique induisent au moins 2 unités neutralisantes par mL lors du test de puissance sur le cobaye. La puissance des composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire est évaluée en fonction de la production, par les cobayes immunisés, d'anticorps dirigés contre les AC, FHA, PRN et FIM, telle qu'on peut la mesurer par méthode immuno-enzymatique (ELISA). L'antigénicité du VPI est estimée en fonction de la production d'anticorps par le rat, elle-même mesurée par neutralisation virale. La puissance du PRP-T est précisée sur chaque lot en indiquant les marges du contenu en polysaccharide PRP de chaque dose, ainsi que la proportion en polysaccharide libre.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Quatre essais cliniques fondamentaux (essais Sweden I et II, PB9502 et PB9602) menés en Suède et au Canada fournissent les éléments cliniques qui ont permis au fabricant de PEDIACEL^{MD} d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché au Canada. (Voir Tableau 3).

Tableau 3: Résumé des données démographiques et de la méthodologie des essais consacrés à PEDIACEL^{MD}

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et voie d'administration	Calendrier vaccinal/Population de l'étude*	Sexe
Sweden I	Essai randomisé, contrôlé par placebo, à double insu, portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin DTC à cellules entières et de deux vaccins DTCa (à 2 et 5 composants).	0,5 mL I.M.	2, 4, 6 mois n = 2,587	Sujets masculins n = 1 330 Sujets féminins n = 1 257
Sweden II	Essai randomisé, contrôlé, à double insu, multicentrique, portant sur l'efficacité d'un vaccin DTC à cellules entières et de trois vaccins DTCa (à 2, 3 et 5 composants).	0,5 mL I.M.	2, 4, 6 mois n = 2,551 and 3, 5, 12 mois n = 18,196	Sujets masculins n = 10 590 Sujets féminins n = 10 157
PB9502	Essai comparatif randomisé, contrôlé, à simple insu, multicentrique, portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de PEDIACEL ^{MD} , PENTACEL ^{MD†} , PENTA ^{MC ‡} et QUADRACEL ^{MD§} , Act-HIB ^{MD**} .	0,5 mL I.M.	2, 4, 6 and 18 mois n = 339	Sujets masculins n = 183 Sujets féminins n = 156
PB9602	Essai comparatif randomisé, contrôlé, à simple insu, multicentrique, portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de PEDIACEL ^{MD} et PENTA ^{MC} .	0,5 mL I.M.	2, 4, 6 et 18 mois n = 112	Sujets masculins n = 65 Sujets féminins n = 47
U01-A5I-302	Essai randomisé, contrôlé, ouvert, multicentrique, comparant l'innocuité et l'immunogénicité de PEDIACEL ^{MD} à celles de (Act-HIB/DTC et VPO), chaque vaccin étant coadministré avec NeisVac-C [®] ou Menjugate [®]	0,5 mL I.M.	2, 3, et 4 mois N = 241	Sujets masculins N = 128 Sujets féminins N = 113

- * Nombre de sujets admis.
- † PENTACEL^{MD} [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]
- ‡ PENTA^{MC} est un vaccin DCT-Polio à cellules entières (MRC-5) renfermant du PRP-T lyophilisé.
- § QUADRACEL^{MD} [Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]
- ** Act-HIB^{MD} [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué)]

14.2 Résultats des études

Essai Sweden I portant sur l'efficacité

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, portant sur l'efficacité et l'innocuité, a été menée en Suède entre 1992 et 1995 (Sweden I Efficacy Trial) sous le parrainage du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Au total, 9 829 nourrissons ont reçu l'un des 4 vaccins suivants: TRIPACEL^{MD} [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbé], vaccin DTCa à cinq composants contenant les mêmes antigènes que PEDIACEL^{MD} (n = 2 587); vaccin DTCa à deux composants (n = 2 566); vaccin DTC à cellules coquelucheuses entières provenant des États-Unis (n = 2 102); ou vaccin DT (Laboratoire bactériologique national de Suède) en guise de placebo (n = 2 574). Les nourrissons étaient vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois. La durée moyenne du suivi était de 2 ans après la troisième dose de vaccin. Après 3 doses de TRIPACEL^{MD}, l'efficacité protectrice vis-à-vis de la coqueluche telle que définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (≥ 21 jours consécutifs de toux paroxystique accompagnés d'une confirmation par culture ou sérologie, ou d'un lien épidémiologique avec un cas confirmé) était de 85,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95% 80,6 à 88,8). Elle était par ailleurs de 77,9% (IC 95% 72,6 à 82,2) contre la coqueluche bénigne (≥ 1 jour de toux et confirmation biologique). La protection conférée par TRIPACEL^{MD} contre la coqueluche s'est maintenue pendant la période de suivi (2 ans). (Voir Tableau 4)

Tableau 4: Efficacité du vaccin contre la coqueluche de gravité clinique variable

Gravité clinique de la coqueluche	Efficacité (%) de TRIPACEL ^{MD} (n = 2 551) comparativement à celle du vaccin témoin DT (n = 2 539)
toux \geq jour	77,9
toux ≥ 7 jours	78,4
toux ≥ 21 jours	81,4
toux ≥ 30 jours	87,3
toux paroxystique ≥ 14 jours	82,3
toux paroxystique ≥ 21 jours	85,1

Un autre volet de l'étude a évalué la persistance de la protection conférée par cette formulation de TRIPACEL^{MD} par rapport au placebo. La protection offerte par TRIPACEL^{MD} est restée élevée pendant toute la période de suivi (2 ans).

Tableau 5: Durée de l'efficacité du vaccin TRIPACEL^{MD} comparativement à celle du placebo

Efficacité du vaccin (%) comparée à celle du DT (placebo n = 2 068)	
Durée (en jours) à partir de la troisième dose	TRIPACEL ^{MD} (n = 2 069)
0-89	95
90-179	83,6
180-269	86,7
270-359	84,4
360-449	92,1
450-539	78,3
540-629	86,4
630-719	81,3

L'incidence des réactions locales et systémiques après l'administration de TRIPACEL^{MD} était comparable à celle du groupe témoin recevant le vaccin DT.

Un autre volet de cette étude a porté particulièrement sur les enfants vaccinés exposés à la coqueluche transmise par d'autres membres du foyer. Cette formulation de TRIPACEL^{MD} a été plus efficace que tout autre vaccin étudié, qu'il soit acellulaire ou à cellules entières. Il existait une corrélation entre la protection clinique et la présence d'anticorps anti-PRN, anti-FIM et anti-AC, respectivement, dans le sérum sanguin des enfants vaccinés.

Essai Sweden II portant sur l'efficacité

Un deuxième essai d'efficacité parrainé par le NIAID, prospectif, randomisé et à double insu a été mené en Suède (Sweden II Efficacy Trial) entre 1993 et 1996. Des nourrissons (n = 82 892) ont été randomisés pour recevoir l'un des quatre vaccins suivants: un vaccin DTCa acellulaire à deux composants (n = 20 697); un vaccin DTCa acellulaire à trois composants (n = 20 728); la même formulation de vaccin DTCa acellulaire à cinq composants que celle de PEDIACEL^{MD} (n = 20 747); ou un vaccin DTC européen à cellules entières (n = 20 720). La vaccination a été effectuée à 3, 5 et 12 mois (88% des participants) ou à 2, 4 et 6 mois (12% des participants). Le risque relatif de contracter une coqueluche classique (infection à *B. pertussis* confirmée par une culture et caractérisée par au moins 21 jours de toux paroxystique) était de 0,85 et 1,38 parmi les enfants ayant reçu les vaccins à cinq et à trois composants, respectivement, par comparaison aux sujets immunisés par un vaccin à cellules entières. Le risque relatif de coqueluche classique était de 0,62 après un vaccin à cinq composants par rapport au vaccin à trois composants. L'efficacité absolue du vaccin à trois composants, testée antérieurement dans un

essai mené en Italie à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, était de 84% (IC 95%, 76 - 89). Bien que l'efficacité absolue du vaccin à cinq composants n'ait pu être déterminée dans l'essai d'efficacité Sweden II du fait de l'absence d'un groupe DT témoin, il apparaît, si l'on se fonde sur les données relatives au risque relatif, que le vaccin à cinq composants offrait une amélioration de l'efficacité par rapport aux 84% d'efficacité absolue associée au vaccin à trois composants. La différence observée montre que les fimbriae de types 2 et 3 (FIM) jouent bien un rôle dans la protection contre la colonisation par *B. pertussis* et contre la forme bénigne de la maladie.

Tableau 6: Moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps coquelucheux observés après la troisième dose (vaccin administré à 2, 4 et 6 mois)

Antigènes coquelucheux	TRIPACEL ^{MD} (n = 80) MGT (UE/mL)
AC	51,6
FHA	57,0
PRN	134,4
FIM	351,9

Les taux d'événements indésirables étaient inférieurs ou comparables à ceux observés dans les groupes ayant reçu les autres vaccins anticoquelucheux acellulaires et le vaccin européen DTC à cellules entières pendant cette étude.

14.4 Immunogénicité

Essai clinique PB9502

Dans un essai clinique randomisé et contrôlé, mené au Canada entre 1995 et 1997, 787 nourrissons recevaient PEDIACEL^{MD} (n = 339), PENTACEL^{MD} (n = 335), PENTA^{MC} (n = 112) ou QUADRACEL^{MD} et Act-HIB^{MD} en même temps mais en des points différents (n = 113), à 2, 4, et 6 mois. Des 787 enfants admis, 708 ont reçu une quatrième dose du même vaccin entre 18 et 20 mois.

Dans l'étude PB9502, l'immunogénicité de PEDIACEL^{MD} s'est avérée similaire à celle de PENTACEL^{MD}. Un mois après les troisième et quatrième doses, aucune différence cliniquement significative n'était observée entre les formations d'anticorps provoquées chez les enfants par les divers antigènes vaccinaux de PEDIACEL^{MD} et PENTACEL^{MD}. (Voir Tableau 4 au Tableau 8). Après les troisième et quatrième doses, au moins 97,9% des sujets vaccinés par PEDIACEL^{MD} présentaient des taux séroprotecteurs contre la maladie à Hib (anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$), la diphtérie (antitoxine diphtérique $\geq 0,01$ UI/mL), le tétanos (antitoxine tétanique $\geq 0,01$ UE/mL) et les poliomyélites de types 1, 2 et 3 (titre d'anticorps neutralisant les poliovirus $\geq 1:8$). (Voir Tableau 7 et Tableau 8) Les taux de séroconversion (augmentation 4 fois, %) étaient élevés pour chacun des anticorps anticoquelucheux après la première série. (Voir Tableau 9) Une puissante réponse au rappel était observée après la quatrième dose. (Voir Tableau 8 et Tableau 10.)

Tableau 7: Formation d'anticorps contre le PRP-T, les anatoxines diphtérique et tétanique et les poliovirus de types 1, 2 et 3, telle que mesurée un mois après la troisième dose de la première série d'injections de PEDIACEL^{MD} ou de PENTACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9502

		Après la 3 ^e dose (7 mois)	
Anticorps	Résultat	PEDIACEL ^{MD} (n = 324)	PENTACEL ^{MD} (n = 321)
Anti-PRP	CMG	4,86	4,40
	(95% IC)	(4,21; 5,62)	(3,78; 5,13)
	% ≥0,15 µg/mL	97,9	98,5
	% ≥1,0 µg/mL	88,9	84,7
Diphtérie	CMG	0,29	0,28
	(95% IC)	(0,25; 0,33)	(0,24; 0,33)
	% ≥0,01 UI/mL	100,0	98,4
	% ≥0,10 UI/mL	78,7	76,7
Tétanos	CMG	1,09	0,88
	(95% IC)	(1,00; 1,20)	(0,80; 0,96)
	% ≥0,01 UE/mL	100,0	100,0
	% ≥0,10 UE/mL	99,7	99,1
Polio type 1	MGT	616	723
	(95% IC)	(526, 723)	(593; 882)
	% ≥1:8	100,0	99,4
Polio type 2	MGT	2,382	2,178
	(95% IC)	(2 026; 2 800)	(1 841; 2 578)
	% ≥1:8	99,7	100,0
Polio type 3	MGT	1,266	1,942
	(95% IC)	(1 079; 1 485)	(1 642; 2 297)
	% ≥1:8	99,7	99,4

Tableau 8: Formation d'anticorps contre le PRP-T, les anatoxines diphtérique et tétanique et les poliovirus de types 1, 2 et 3, telle que mesurée immédiatement avant, puis un mois après l'administration d'une quatrième dose de PEDIACEL^{MD} ou de PENTACEL^{MD} entre 18 et 19 mois dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultats	Avant la 4 ^e dose		Après la 4 ^e dose	
		PEDIACEL ^{MD} (n = 300)	PENTACEL ^{MD} (n = 294)	PEDIACEL ^{MD} (n = 300)	PENTACEL ^{MD} (n = 294)
Anti-PRP	CMG	0,55	0,42	32,3	30,1
	(95% IC)	(0,48, 0,64)	(0,35, 0,49)	(28,4, 36,8)	(26,4, 34,2)
	% ≥0,15 µg/mL	85,2	75,4	100,0	100,0
	% ≥1,0 µg/mL	24,8	25,3	99,0	99,0
Diphtérie	CMG	0,05	0,05	4,13	4,42
	(95% IC)	(0,04, 0,06)	(0,04, 0,06)	(3,58, 4,76)	(3,82, 5,11)
	% ≥0,01 UI/mL	92,0	89,5	100,0	100,0
	% ≥0,10 UI/mL	27,2	25,5	100,0	99,7
Tétanos	CMG	0,53	0,40	10,1	7,52
	(95% IC)	(0,48, 0,59)	(0,35, 0,45)	(9,33, 11,0)	(6,89, 8,21)
	% ≥0,01 UE/mL	99,3	99,3	100,0	100,0
	% ≥0,10 UE/mL	96,7	90,8	100,0	100,0
Polio Type 1	MGT	115	108	7,804	14,874
	(95% IC)	(96,7, 137)	(88,3, 133)	(6,649, 9,160)	(12,303, 17,983)
	% ≥1:8	92,7	90,8	99,7	99,7
Polio Type 2	MGT	310	303	17,560	21,690
	(95% IC)	(256, 377)	(253, 364)	(15,052, 20,486)	(18,711, 25,145)
	% ≥1:8	97,0	98,3	100,0	100,0
Polio Type 3	MGT	141	243	12,417	22,931
	(95% IC)	(115, 172)	(197, 300)	(10,305, 14,962)	(19,207, 27,376)
	% ≥1:8	91,7	94,9	100,0	100,0

Tableau 9: Formation d'anticorps antioquelucheux, telle que mesurée un mois après la troisième dose de la première série d'injections de PEDIACEL^{MD} ou de PENTACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (7 mois)	
		PEDIACEL ^{MD} n = 324	PENTACEL ^{MD} n = 321
AC	CMG (UE/mL)	86.7	89.0
	(95% IC)	(80.8, 93.0)	(82.5, 96.0)
	Augmentation ≥ 4 fois, % ^a	92.5	92.2
FHA	CMG (UE/mL)	155.0	152.6
	(95% IC)	(146.5, 164.1)	(143.7, 162.2)
	Augmentation ≥ 4 fois, % ^a	86.0	87.1
PRN	CMG (UE/mL)	55.4	55.9
	(95% IC)	(48.8, 62.8)	(49.3, 63.3)
	Augmentation ≥ 4 fois, % ^b	85.5	85.2
FIM	CMG (UE/mL)	277.2	243.8
	(95% IC)	(242.7, 316.5)	(210.8, 282.1)
	Augmentation ≥ 4 fois, % ^a	85.4	84.7

* Pourcentage de sujets vaccinés affichant au moins une augmentation par un facteur 4 par rapport au taux d'anticorps observé avant l'immunisation à 2 mois.

Tableau 10: Formation d'anticorps anticoquelucheux, telle que mesurée immédiatement avant, puis un mois après l'administration d'une quatrième dose de PEDIACEL^{MD} ou PENTACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anti-corps	Résultats	4 ^e dose (entre 18 et 19 mois)			
		Avant la vaccination		Après la vaccination	
		PEDIACEL ^{MD} (n = 324)	PENTACEL ^{MD} (n = 321)	PEDIACEL ^{MD} (n = 300)	PENTACEL ^{MD} (n = 294)
AC	CMG (UE/mL)	11,9	11,4	222	182
	(95% IC)	(10,8, 13,0)	(10,3, 12,7)	(204, 241)	(166, 199)
	Augmentation ≥4 fois, %*	-	-	98,6	96,8
FHA	CMG (UE/mL)	19,9	20,9	266	245
	(95% IC)	(18,1, 21,9)	(18,7, 23,2)	(248, 285)	(228, 263)
	Augmentation ≥4 fois, %*	-	-	93,8	91,0
PRN	CMG (UE/mL)	9,3	9,6	208	210
	(95% IC)	(8,2, 10,6)	(8,4, 10,9)	(184, 235)	(185, 239)
	Augmentation ≥4 fois, %*	-	-	98,3	97,8
FIM	CMG (UE/mL)	38,4	37,9	842	855
	(95% IC)	(33,4, 44,3)	(32,7, 44,0)	(748, 948)	(753, 971)
	Augmentation ≥4 fois, %*	-	-	94,1	95,7

* Pourcentage de sujets vaccinés obtenant au moins une augmentation par un facteur 4 par rapport au taux d'anticorps observé avant la vaccination, entre 18 et 19 mois.

Innocuité

Des réactions au point d'injection ont été notifiées à l'interrogatoire chez 6,8% (rougeur) à 33,0% (sensibilité) des sujets vaccinés par PEDIACEL^{MD}. De graves réactions au point d'injection n'ont été observées que chez 0,6% (sensibilité) à 5,0% (rougeur) des patients. (Voir Tableau 9.) Chez les nourrissons, la fréquence des réactions au point d'injection a généralement été plus élevée après la quatrième dose qu'après les trois doses précédentes, à l'exception de la sensibilité sévère. Des réactions systémiques sont survenues chez 3,3% (vomissements) à 46,8% (irritabilité) des sujets. À l'exception de l'irritabilité se manifestant après la quatrième dose (2,0%), les réactions systémiques graves ont été peu fréquentes. (Voir Tableau 9 Aucun enfant immunisé à l'aide de PEDIACEL^{MD} n'a connu une fièvre ≥40 °C. Le profil d'événements indésirables de PEDIACEL^{MD} était comparable à celui de PENTACEL^{MD}. (Voir Tableau 12.)

Tableau 11: Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire comme survenues au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de PEDIACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502

Réaction notifiée à l'interrogatoire		2 mois (n = 336)	4 mois (n = 331)	6 mois (n = 330)	18 mois (n = 300)
Pleurs	De tout type	27,7	34,7	23,0	17,0
	Grave*	0	0	0,3	0
Réduction de l'activité	De tout type	44,9	29,9	13,9	12,0
	Grave †	0,9	0	0	0
Perte d'appétit	De tout type	29,2	19,3	15,2	13,3
	Grave ‡	0	0	0	0,3
Diarrhée	De tout type	9,2	4,8	7,0	7,0
	Grave§	0,3	0	0	0
Fièvre	De tout type	13,4	19,6	15,9	19,5
	≥40 °C	0	0	0	0
Irritabilité	De tout type	42,3	46,8	38,2	27,7
	Grave**	0,9	0,6	0,3	1,7
Rougeur au point d'injection	De tout type	6,8	12,7	9,7	19,7
	≥35 mm	1,2	0,9	1,2	5,3
Œdème au point d'injection	De tout type	12,5	10,3	9,7	13,7
	≥35 mm	5,1	3,6	3,3	4,0
Sensibilité au point d'injection	De tout type	22,6	22,1	14,8	33,0
	Grave††	0,6	2,4	1,8	1,7
Vomissements	De tout type	6,8	5,7	3,3	4,0
	Grave‡‡	0	0	0	0

* Pleurs incessants pendant ≥3 h.

† Somnolence la plupart du temps.

‡ Refus de la plupart ou de tous les repas.

§ Multiples émissions de selles liquides sans la moindre consistance.

** Irritabilité continue ≥3 h.

†† Pleurs du bébé quand on lui mobilise la jambe.

‡‡ Vomissements fréquents et incapacité d'avaler quoi que ce soit

Tableau 12: Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire comme survenues au cours des 24 heures suivant l'administration de PEDIACEL^{MD} ou PENTACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502

Réaction notifiée à l'interrogatoire	Vaccin	Âge (mois)			
		2	4	6	18
		n = 336	n = 331	n = 330	n = 300
	PEDIACEL ^{MD}	n = 336	n = 331	n = 330	n = 300
	PENTACEL ^{MD}	n = 333	n = 327	n = 320	n = 295
Pleurs	PEDIACEL ^{MD}	27,7	34,7	23,0	17,0
	PENTACEL ^{MD}	30,6	41,5	27,6	18,6
Réduction de l'activité	PEDIACEL ^{MD}	44,9	29,9	13,9	12,0
	PENTACEL ^{MD}	46,8	30,8	20,7	9,8
Perte d'appétit	PEDIACEL ^{MD}	29,2	19,3	15,2	13,3
	PENTACEL ^{MD}	27,6	20,7	15,4	17,0
Diarrhée	PEDIACEL ^{MD}	9,2	4,8	7,0	7,0
	PENTACEL ^{MD}	10,2	7,6	6,6	5,4
Fièvre	PEDIACEL ^{MD}	13,4	19,6	15,9	19,5
	PENTACEL ^{MD}	18,6	19,5	15,0	21,5
Irritabilité	PEDIACEL ^{MD}	42,3	46,8	38,2	27,7
	PENTACEL ^{MD}	43,5	53,4	37,0	30,2
Rougeur au point d'injection	PEDIACEL ^{MD}	6,8	12,7	9,7	19,7
	PENTACEL ^{MD}	8,7	11,9	11,6	19,3
Œdème au point d'injection	PEDIACEL ^{MD}	12,5	10,3	9,7	13,7
	PENTACEL ^{MD}	11,7	8,8	9,4	14,2
Sensibilité au point d'injection	PEDIACEL ^{MD}	22,6	22,1	14,8	33,0
	PENTACEL ^{MD}	26,4	27,1	19,7	28,1
Vomissements	PEDIACEL ^{MD}	6,8	5,7	3,3	4,0
	PENTACEL ^{MD}	8,7	5,2	4,7	4,4

Essai clinique PB9602

Des données complémentaires concernant l'innocuité et l'immunogénicité ont été obtenues grâce à un essai clinique randomisé et contrôlé mené au Canada entre 1996 et 1998. Cette étude portait sur 566 nourrissons admis pour recevoir un lot de PEDIACEL^{MD} (n = 112), un lot de PENTA^{MC} (n = 113) ou l'un

des trois lots (n = 341) d'une formulation de PEDIACEL^{MD} contenant des quantités réduites d'AC (10 µg) et de FHA (5 µg), à 2, 4, 6 et 18 mois.

Après les troisième et quatrième doses, au moins 97,2% des sujets vaccinés par PEDIACEL^{MD} ont obtenu des taux séroprotecteurs contre la maladie à Hib (anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ µg/mL), la diphtérie (antitoxine diphtérique $\geq 0,01$ UI/mL), le tétanos (antitoxine tétanique $\geq 0,01$ UE/mL) et les poliomyélites de types 1, 2 et 3 (titre d'anticorps neutralisant les poliovirus $\geq 1:8$). (Voir Tableau 13).

Tableau 13: Formation d'anticorps contre le PRP-T, les anatoxines diphtérique et tétanique et les poliovirus de types 1, 2 et 3, telle que mesurée un mois après la troisième dose de la première série, puis immédiatement avant et un mois après l'administration d'une quatrième dose de PEDIACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9602

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (7 mois) n = 108	Avant la 4 ^e dose (entre 18 et 19 mois) n = 98	Après la 4 ^e dose (19 - 20 mois) n = 98
Anti-PRP	CMG	6,18	0,64	42,89
	(95% IC)	(4,69, 8,15)	(0,48, 0,84)	(33,30, 55,25)
	% $\geq 0,15$ µg/mL	97,2	84,4	100,0
	% $\geq 1,0$ µg/mL	90,7	39,6	99,0
Diphtérie	CMG	0,38	0,07	4,50
	(95% IC)	(0,31, 0,46)	(0,05, 0,09)	(3,54, 5,73)
	% $\geq 0,01$ UI/mL	100,0	98,0	100,0
	% $\geq 0,10$ UI/mL	86,1	40,8	100,0
Tétanos	CMG	3,80	0,60	11,71
	(95% IC)	(3,20, 4,52)	(0,49, 0,73)	(9,76, 14,04)
	% $\geq 0,01$ UE/mL	100,0	100,0	100,0
	% $\geq 0,10$ UE/mL	100,0	95,8	100,0
Polio type 1	MGT	1,290	170	7,852
	(95% IC)	(945, 1,762)	(125, 231)	(6,096, 10,112)
	% $\geq 1:4$	100,0	-	-
	% $\geq 1:8$	100,0	95,9	100,0
Polio type 2	MGT	4,089	516	22,365
	(95% IC)	(3,008, 5,559)	(379, 702)	(18,227, 27,443)
	% $\geq 1:4$	100,0	-	-
	% $\geq 1:8$	100,0	100,0	100,0
Polio type 3	MGT	2,255	314	22,208
	(95% IC)	(1,644, 3,093)	(227, 434)	(16,067, 30,695)
	% $\geq 1:4$	100,0	-	-

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (7 mois) n = 108	Avant la 4 ^e dose (entre 18 et 19 mois) n = 98	Après la 4 ^e dose (19 - 20 mois) n = 98
	% ≥1:8	100,0	100,0	100,0

Les taux de séroconversion (augmentation par un facteur ≥4, %) ont été élevés pour chacun des anticorps antioquelucheux après la première série. (Voir Tableau 14) Une puissante réponse au rappel a été observée après la quatrième dose pour tous les antigènes vaccinaux. (Voir Tableau 13 et Tableau 14.)

Tableau 14: Formation d'anticorps antioquelucheux, telle que mesurée un mois après la troisième dose de la première série, puis immédiatement avant et un mois après l'administration d'une quatrième dose de PEDIACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9602

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (7 mois) n = 108	Avant la 4 ^e dose (entre 18 et 19 mois) n = 98	Après la 4 ^e dose (19 - 20 mois) n = 98
PT	CMG (UE/mL)	103,8	12,0	259,5
	(95% IC)	(91,7, 117,5)	(10,22, 14,08)	(223,4, 301,6)
	Augmentation ≥4 fois, % ^b	91,3	-	99,0
FHA	CMG (UE/mL)	221,2	22,68	258,1
	(95% IC)	(198,9, 246,0)	(18,84, 27,30)	(227,6, 292,7)
	Augmentation ≥4 fois, % ^b	92,3	-	90,8
PRN	CMG (UE/mL)	86,3	8,09	215,0
	(95% IC)	(68,1, 109,3)	(6,11, 10,72)	(171,5, 269,4)
	Augmentation ≥4 fois, % ^a	83,0	-	96,9
FIM	CMG (UE/mL)	370,2	44,28	1,287
	(95% IC)	(297,9, 460,2)	(35,03, 55,96)	(1,073, 1,543)
	Augmentation ≥4 fois, % ^b	91,2	-	94,9

* Pourcentage de sujets vaccinés affichant au moins une augmentation par un facteur 4 par rapport au taux d'anticorps observé avant la vaccination.

Innocuité

Des réactions au point d'injection notifiées à l'interrogatoire sont survenues chez 14,6% (rougeur) à 32,3% (sensibilité) des sujets vaccinés par PEDIACEL^{MD}. De graves réactions au point d'injection n'ont été observées que dans 1,8% (sensibilité) à 15,2% (rougeur) des cas. (Voir Tableau 15). Comme le montre l'étude PB9502, la fréquence des réactions au point d'injection a été généralement plus élevée après la quatrième dose qu'après les trois doses précédentes chez les nourrissons, à l'exception de la

sensibilité sévère. Des réactions systémiques indésirables sont survenues chez 3,0% (vomissements) à 51,8% (irritabilité) des sujets. À l'exception de l'irritabilité (2,7%) et des pleurs (1,9%), les réactions systémiques graves ont été peu fréquentes, et aucun cas de fièvre ≥ 40 °C n'a été signalé. (Voir Tableau 15.)

Tableau 15: Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire comme survenues au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de PEDIACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9602

Réaction notifiée à l'interrogatoire		2 mois n = 110	4 mois n = 110	6 mois n = 108	18 mois n = 98
Pleurs	De tout type	23,6	34,6	25,0	19,2
	Grave*	0	1,8	1,9	1,0
Réduction de l'activité	De tout type	30,9	24,6	16,7	14,1
	Grave†	0	0	0	0
Perte d'appétit	De tout type	20,9	20,0	18,5	18,2
	Grave‡	0	0	0	0
Diarrhée	De tout type	10,0	9,1	4,6	6,1
	Grave§	0	0	0	0
Fièvre	De tout type	12,7	20,9	15,7	22,4
	≥ 40 °C	0	0	0	0
Irritabilité	De tout type	45,5	51,8	41,7	33,3
	Grave**	0	2,7	1,9	1,0
Rougeur au point d'injection	De tout type	14,6	25,5	28,7	34,3
	≥ 35 mm	4,5	5,5	4,6	15,2
Œdème au point d'injection	De tout type	20,9	16,4	22,2	23,2
	≥ 35 mm	10,0	1,8	5,6	12,1
Sensibilité au point d'injection	De tout type	20,9	22,7	16,7	32,3
	Grave††	2,7	1,8	1,9	1,0
Vomissements	De tout type	3,6	3,6	5,6	3,0
	Grave‡‡	0	0	0	0

* Pleurs incessants pendant ≥ 3 h.

† Somnolence la plupart du temps.

‡ Refus de la plupart ou de tous les repas.

§ Multiples émissions de selles liquides sans la moindre consistance.

** Irritabilité continue ≥ 3 h.

†† Pleurs du bébé quand on lui mobilise la jambe.

‡‡ Vomissements fréquents et incapacité d'avaler quoi que ce soit

Essai clinique U01-A5I-302

Lors d'un essai clinique comparatif randomisé réalisé au Royaume-Uni (U01-A5I-302), 3 doses de PEDIACEL^{MD} ont été administrées à des nourrissons en concomitance avec 3 doses d'un vaccin conjugué à la protéine CRM₁₉₇ dirigé contre le méningocoque du groupe C (MCC-CRM; N = 60) ou d'un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique également dirigé contre le méningocoque du groupe C (MCC-TT; N = 61). Les vaccins étaient administrés conformément au schéma de vaccination appliqué au Royaume-Uni, à savoir à 2, 3 et 4 mois de vie et sans rappel au cours de la deuxième année de vie.

Un mois après la troisième dose, la production d'anti-PRP observée chez les nouveau-nés qui avaient reçu le MCC-CRM était plus faible que celle constatée chez ceux qui avaient reçu le MCC-TT : 88,0 % (IC 95 % : 76,2; 94,4) p/r à 98,1 % (IC 95 % : 90,1; 99,7); la concentration en anti-PRP atteignait au moins 0,15 µg/mL, avec des CMG de 1,26 µg/mL (IC 95 % : 0,75; 2,13) et 3,67 µg/mL (IC 95 % : 2,56; 5,26). PEDIACEL^{MD} n'affectait pas les proportions de nouveau-nés présentant des titres d'anticorps bactéricides sériques (ABS) contre le méningocoque du groupe C d'au moins 1:8 (mesurés à l'aide de complément de lapin) lorsqu'il avait été coadministré avec le MCC-CRM ou le MCC-TT; au moins 98 % des nouveau-nés obtenaient des taux séroprotecteurs contre le méningocoque du groupe C. Les TMG (titres moyens géométriques) d'ABS observés sous Men C chez les nouveau-nés ayant également reçu le MCC-TT étaient plus faibles que chez ceux traités par MCC CRM-197: 690 (IC 95 % : 418; 1 140) p/r à 2 165 (IC 95 % : 1 517; 3 089), respectivement. La signification clinique de ces différences est inconnue.

Innocuité

Au cours des sept jours suivant chaque vaccination, des réactions au point d'injection ont été notifiées à l'interrogatoire chez 13,2 % (sensibilité) à 38,0 % (rougeur) des sujets vaccinés par PEDIACEL^{MD}. De graves réactions au point d'injection ont été observées chez 4,1 % (sensibilité) à 12,4 % (rougeur) des sujets vaccinés. La fréquence des réactions au point d'injection était similaire après chaque dose, mais la sensibilité était inférieure lors des deuxième et troisième administrations. Au cours des 7 jours suivant la vaccination, des réactions systémiques ont été notifiées à l'interrogatoire chez 9,1 % (fièvre $\geq 37,5$ °C) à 60,3 % (irritabilité) des sujets vaccinés, tout en accusant une tendance à la baisse après chaque vaccination. Des réactions systémiques graves ont été observées chez 0 % (fièvre et diarrhée) à 14,9 % (irritabilité) d'entre eux. Aucun enfant immunisé à l'aide de PEDIACEL^{MD} n'a présenté une fièvre $\geq 39,5$ °C.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PEDIACEL^{MD}

Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé et au vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique – conjugué)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PEDIACEL^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PEDIACEL^{MD}**.

Pour quoi **PEDIACEL^{MD}** est-il utilisé?

- **PEDIACEL^{MD}** est un vaccin utilisé pour contribuer à la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la polio et des infections invasives à *H. influenzae* de type b (Hib). Il peut être administré aux enfants âgés de 2 mois ou plus. **PEDIACEL^{MD}** peut également servir de rappel aux enfants âgés de 7 ans ou moins.

La majorité des enfants vaccinés avec **PEDIACEL^{MD}** produisent suffisamment d'anticorps pour être protégés contre ces cinq maladies. Cependant, comme pour tous les vaccins, une protection à 100% ne peut être garantie.

Comment **PEDIACEL^{MD}** agit-il?

PEDIACEL^{MD} amène l'organisme à créer lui-même sa protection naturelle contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives à HIB. Après que votre enfant a reçu le vaccin, son corps commence à produire des substances appelées anticorps. Ces anticorps aident son organisme à combattre la maladie. Si une personne vaccinée entre en contact avec l'un des germes qui causent ces maladies, le corps est habituellement prêt à le détruire.

Quels sont les ingrédients dans **PEDIACEL^{MD}**?

Ingrédients médicinaux : anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, vaccin anticoquelucheux acellulaire, (anatoxine coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse, pertactine et fimbriae de types 2 et 3) vaccin antipoliomyélitique inactivé, vaccin Hib conjugué.

Ingrédients non médicinaux : : 2-phenoxyethanol, glutaraldéhyde, néomycine, Phosphate

d'aluminium, polymyxine B, polysorbate 80, quantités infimes de formaldéhyde, sérum bovin, streptomycine

PEDIACEL^{MD} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

PEDIACEL^{MD} est un vaccin liquide à injecter dans un muscle, en dose unique de 0,5 mL.

Ne prenez pas PEDIACEL^{MD} si :

- Ne pas administrer PEDIACEL^{MD} aux enfants qui sont allergiques à l'un des composants de ce vaccin ou qui ont présenté une réaction allergique après avoir reçu un vaccin qui contenait des ingrédients similaires.
- Ne pas administrer non plus PEDIACEL^{MD} aux personnes qui ont souffert d'une affection grave du système nerveux dans les 7 jours suivant une administration antérieure de vaccin anticoquelucheux. En cas d'affection évolutive du système nerveux ou d'épilepsie non maîtrisée, il ne faut envisager la vaccination qu'après l'établissement d'un traitement et la stabilisation de l'état du patient.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant ne receviez PEDIACEL^{MD} afin d'éviter les effets secondaires et d'assurer une utilisation appropriée. Parlez de tout problème de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir ou avoir eu, y compris :

- Forte fièvre ou affection grave. Attendez que l'enfant aille mieux pour procéder à la vaccination.
- Allergie à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.
- Effet indésirable grave sur le système nerveux après une vaccination antitétanique antérieure.
- Maladies du système immunitaire, ou traitement médical affectant le système immunitaire. Il se peut que le vaccin confère à votre enfant un niveau de protection plus faible que celui observé chez les personnes dont le système immunitaire est sain. Si possible, essayez de reporter la vaccination jusqu'à ce que l'enfant ait terminé le traitement qui affecte son système immunitaire.
- Trouble du saignement ou prise de médicaments fluidifiant le sang. Informez la personne qui administre l'injection à votre enfant de l'état de santé. L'injection doit être effectuée avec soin pour éviter un saignement excessif.
- Risque de convulsion supérieur à celui observé dans la population générale. Vous pouvez donner un médicament contre la fièvre à votre enfant.
- Il se peut que votre enfant s'évanouisse après, ou même avant, l'injection. Il s'agit d'une réaction normale à l'aiguille, quel que soit le produit injecté. Si votre enfant a déjà perdu connaissance au moment de recevoir une injection, mentionnez-le au médecin ou à l'infirmière.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Comment prendre PEDIACEL^{MD}:

Dose habituelle :

Une dose unique de 0,5 mL est recommandée pour la vaccination systématique des nourrissons à 2, 4, 6 et 18 mois, ainsi que chez les enfants âgés de 7 ans ou moins.

La vaccination doit s'effectuer dans un muscle, de préférence dans la cuisse chez les enfants âgés de 1 an ou moins. Au-delà de l'âge de 1 an, l'épaule est le site préféré, car l'injection dans la cuisse provoque une boiterie liée à la douleur musculaire

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PEDIACEL^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de retourner consulter le professionnel de la santé à la date prévue, demandez conseil au professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PEDIACEL^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PEDIACEL^{MD}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tout autre médicament, un vaccin peut entraîner des effets secondaires. Jusqu'à un tiers des enfants qui reçoivent PEDIACEL^{MD} peuvent présenter des effets secondaires bénins, tels que rougeur, gonflement ou sensibilité aux abords du point d'injection. Les autres réactions fréquentes comprennent: fièvre, augmentation des pleurs, irritabilité, réduction de l'activité et de la prise de nourriture. Ces effets secondaires sont habituellement légers et ne durent pas plus de 3 à 4 jours. Les réactions graves, de type forte fièvre, gonflement et rougeur de tout le bras ou de toute la jambe, ou grave réaction allergique, sont très rares.

Informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien dès que possible si votre enfant ne se sent pas bien après avoir reçu le vaccin PEDIACEL^{MD}.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares. Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu après l'administration de PEDIACEL^{MD}, communiquez avec votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Sanofi Pasteur Limitée ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Entreposer le vaccin au réfrigérateur entre 2° et 8 °C (35° et 46 °F). Ne pas congeler. Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas se servir du vaccin après la date de péremption.

Conserver hors de la portée des enfants.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PEDIACEL^{MD}:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca), ou en téléphonant à ce dernier au 1 888 621-1146 (sans frais).

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limitée

Dernière révision : 8 août 2023

R13-0623 Canada