

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

QUADRACEL^{MD}

Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé

Chaque dose de 0,5 mL contient

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 trivalent inactivé cultivé sur cellules Vero (VPIv) :
type 1 (Mahoney) : 29 unités d'antigène D,
type 2 (MEF1) : 7 unités d'antigène D et type 3 (Saukett) : 26 unités d'antigène D

Suspension injectable
(Agent d'immunisation active pour
la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite)

Code ATC : J07CA02

Sanofi Pasteur Limitée
Toronto, Ontario, Canada
www.sanofi.ca

Date d'approbation initiale :
20 mars 1997

Date de révision :
26 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261012

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2023-01
2 Contre-indications	2023-01
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 4.5 Dose oubliée	2023-01
6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage	2023-01
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2023-01

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
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
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	14

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament.....	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 : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	18
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	18
14 ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1 Essais cliniques par indication.....	19
14.3 Immunogénicité.....	26
15 MICROBIOLOGIE.....	30
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- QUADRACEL^{MD} est indiqué pour la primovaccination des enfants âgés de 2 mois à 6 ans au maximum (avant leur 7^e anniversaire) contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et poliomyélite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)¹.

1.1 Enfants

QUADRACEL^{MD} n'est pas indiqué pour l'immunisation des enfants âgés de moins de 2 mois ou de 7 ans et plus.

1.2 Personnes âgées

QUADRACEL^{MD} n'est pas indiqué pour l'immunisation des populations adultes ou âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Il est recommandé que tout antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique à l'un des composants de QUADRACEL^{MD} ou de réaction ayant menacé le pronostic vital lors d'une administration antérieure de ce vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants constitue une contre-indication à cette vaccination¹ (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. Comme solution de rechange, ces personnes peuvent être orientées vers un allergologue pour évaluer si une reprise de la vaccination peut être envisagée.

Troubles neurologiques

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

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

Toute maladie neurologique évolutive, y compris des spasmes infantiles, une épilepsie non maîtrisée et 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 additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dans le contexte des vaccinations systématiques, il est recommandé d'administrer QUADRACEL^{MD} en une série de 4 injections d'une dose unique de 0,5 mL de QUADRACEL^{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 les 3 doses à intervalles de 2 mois, suivies d'une quatrième dose environ 6 à 12 mois après la troisième.

Dans la mesure du possible, utiliser QUADRACEL^{MD} pour chacune des 4 doses de la série de vaccination, car il n'existe aucune donnée clinique indiquant que QUADRACEL^{MD} peut être utilisé en alternance 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.

Quand les deux vaccins sont indiqués, QUADRACEL^{MD} peut être utilisé pour reconstituer Act-HIB^{MD} [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (conjugué à une protéine tétanique)] en vue d'administrer simultanément chacun des 5 antigènes en une injection unique.

Les nourrissons prématurés dont l'état clinique est satisfaisant soient 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 naissance².

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} 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 QUADRACEL^{MD} a été administrée après le quatrième anniversaire de l'enfant².

4.4 Administration

Précautions liées à la voie d'administration : Ne pas administrer QUADRACEL^{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.

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

Avant l'administration, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères ou d'un changement de coloration. Si tel est le cas, ne pas administrer le produit.

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

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

Les règles d'asepsie doivent être respectées. Utiliser une aiguille et une seringue stériles différentes ou une seringue jetable pour chaque sujet afin d'éviter toute transmission de maladie. Ne pas remettre les aiguilles dans leur gaine, et les jeter en se conformant aux lignes directrices applicables aux déchets biologiques dangereux.

Avant d'injecter, il convient de nettoyer l'endroit choisi pour l'injection à l'aide d'un germicide adéquat. Administrer l'intégralité du volume (0,5 mL) **par voie intramusculaire** (I.M.). Chez les nourrissons de moins d'un an, c'est la face antérolatérale de la cuisse qui offre le plus grand volume musculaire et qu'il convient de choisir comme point injection. Chez les enfants plus âgés, le deltoïde est habituellement assez volumineux pour y pratiquer l'injection.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. Il est également essentiel que le médecin ou l'infirmier/ère inscrive les antécédents de vaccination dans le dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier doit contenir le nom du vaccin, la date à laquelle il a été administré, la dose, le nom du fabricant et le numéro de lot.

4.5 Dose oubliée

Si la vaccination est retardée pour une raison quelconque, le calendrier recommandé est le suivant :

- 3 doses uniques de 0,5 mL à des intervalles de 2 mois
- une 4^e dose administrée 6 à 12 mois après la 3^e dose

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension injectable Chaque dose de 0,5 mL est formulée de façon à contenir : Ingrédients actifs : Anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, antigènes coquelucheux acellulaires [anatoxine coquelucheuse (AC), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), fimbriae de types 2 et 3 [FIM]], vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) type 1 (Mahoney), type 2 (MEF-1) et type 3 (Saukett)]	Excipients : Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80, eau pour injection Résidus du processus de fabrication : de l'albumine sérique bovine (ASB), du formaldéhyde, du glutaraldéhyde, de la néomycine, sulfate de polymyxine B et sulfate de streptomycine peuvent être présents en traces infimes.

Description

QUADRACEL^{MD} [Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé] se présente sous la forme d'une suspension stérile, uniforme, trouble et de couleur blanche à blanc cassé d'anatoxines diphtérique et tétanique et de vaccin anticoquelucheux, adsorbés séparément sur du phosphate d'aluminium et combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé de types 1, 2 et 3 par une mise en suspension dans de l'eau pour injection. Le vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de 5 antigènes purifiés de la coqueluche (AC, FHA, PRN et FIM).

Composition

QUADRACEL^{MD} est une suspension stérile, uniforme, trouble, de teinte blanche à blanc cassé.

Chaque dose de 0,5 mL est formulée de façon à contenir :

Ingrédients actifs

Anatoxine diphtérique	15 Lf
Anatoxine tétanique	5 Lf
Antigènes coquelucheux acellulaires	
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 trivalent inactivé cultivé sur cellules Vero (VPIv)	
Poliovirus de type 1 (Mahoney)	29 unités d'antigène D
Poliovirus de type 2 (MEF-1)	7 unités d'antigène D
Poliovirus de type 3 (Saukett)	26 unités d'antigène D

Autres ingrédients

Excipients :

Phosphate d'aluminium (adjuvant)	1,5 mg
2-phénoxyéthanol	0,6 % en volume
Polysorbate 80	< 8,1 µg
Eau pour injection	q.s. ad 0,5 mL

Résidus du processus de fabrication :

Composants résiduels	Quantité par dose de 0,5 mL
Formaldéhyde	de 0,0004 à 0,0015 % p/p (de 2 µg à 7 µg)
Glutaraldéhyde	< 50 ng
Albumine de sérum bovin (ASB)	≤ 10 ng
Néomycine	< 0,01 pg
Sulfate de polymyxine B	< 0,000001 pg
Sulfate de streptomycine	< 0,0001 pg

Présentations

Le bouchon de la fiole de QUADRACEL^{MD} ne contient pas de latex (caoutchouc naturel).

Boîte de 1 dose (1 fiole de 0,5 mL)

Boîte de 5 doses (5 fioles de 0,5 mL)

QUADRACEL^{MD} est également fourni en boîtes de 5 doses contenant QUADRACEL^{MD} (5 fioles de 0,5 mL) pour la reconstitution d'Act-HIB^{MD} (5 fioles d'une dose), vendues sous la marque PENTACEL^{MD}.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

QUADRACEL^{MD} ne doit pas être employé dans le traitement des infections à *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis* ou poliovirus.

Avant d'administrer QUADRACEL^{MD}, les prestataires de soins de santé doivent informer le patient à immuniser ou son parent ou tuteur 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 patient ou à son parent ou tuteur; ils doivent également leur faire comprendre qu'il est important d'administrer la série complète de vaccination.

Il est extrêmement important d'interroger le patient, son parent ou son tuteur sur tout symptôme 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.

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

Maladie fébrile ou 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.

Il est recommandé de fonder la décision d'administrer QUADRACEL^{MD} sur une évaluation attentive de ses avantages et risques potentiels si un des événements suivants survient au cours de la période spécifiée s'écoulant après l'administration d'un vaccin anticoquelucheux à cellules entières ou d'un vaccin contenant un composant coquelucheux acellulaire :

- 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 persistants d'une durée ≥ 3 heures au cours des 48 heures suivantes;
- convulsions accompagnées ou non de fièvre au cours des 3 jours suivants.

Hématologie

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 QUADRACEL^{MD} par cette voie, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur le risque couru. Si l'on décide d'administrer un quelconque produit par injection intramusculaire à de tels patients, on procédera avec précaution, en faisant le nécessaire pour éviter le risque de formation d'un hématome après l'injection.

Immunité

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 QUADRACEL^{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 diphtériques et tétaniques et/ou des antigènes coquelucheux.

Il est recommandé qu'une solution de chlorhydrate d'adrénaline (1:1 000) et d'autres agents appropriés soient disponibles pour usage immédiat 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 le maintien de la perméabilité 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 Canada³.

Les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire attendue. Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder leur vaccination jusqu'à la fin du traitement immunodépresseur³. 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.

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

Neurologie

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). Selon l'ACIP, si le SGB apparaît dans les six semaines qui suivent l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, il conviendra d'évaluer soigneusement les avantages potentiels et les risques possibles de l'administration de QUADRACEL^{MD} ou de tout autre vaccin contenant cette anatoxine⁴.

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. Selon le CCNI, des antécédents EHHs ne constituent pas une contre-indication de l'utilisation des vaccins anticoquelucheux acellulaires, mais la prudence est recommandée dans ces cas⁴.

Précautions à prendre concernant la syncope

Une syncope peut survenir après avoir reçu un vaccin, ou même avant, dû à une réaction psychogène aux injections pratiquées avec des aiguilles. Il faut prendre les précautions nécessaires pour prévenir les chutes et les blessures, et pour prendre en charge une éventuelle syncope.

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

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'immaturité respiratoire. Comme le bénéfice de la vaccination est élevé dans ce groupe de nouveau-nés, ce traitement ne peut être ni refusé ni retardé.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les renseignements ci-après sur l'innocuité de QUADRACEL^{MD} sont tirés d'essais menés sur ce vaccin celui-ci étant préparé à partir d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) issu de cellules MRC-5.

Lors d'essais cliniques réalisés au Canada, plus de 3 000 enfants ont reçu QUADRACEL^{MD} administré seul ou utilisé pour reconstituer Act-HIB^{MD}. Les effets indésirables sont généralement faibles et spontanément résolutifs. Les effets indésirables graves sont rares.

Lors d'un essai clinique réalisé au Canada sur un échantillon randomisé et contrôlé, 113 nourrissons ont été vaccinés avec QUADRACEL^{MD} à l'âge de 2, 4 et 6 mois. En outre, 104 de ces enfants ont été vaccinés à l'âge de 18 mois. Lors d'un autre essai sur échantillon randomisé et contrôlé mené au Canada, 130 enfants de 4 à 6 ans, antérieurement immunisés à l'aide d'un vaccin DTC à cellules entières, ont été vaccinés avec QUADRACEL^{MD}. Le [Tableau 2](#) ci-dessous donne un aperçu de la fréquence des réactions observées dans les 24 heures suivant chaque administration de QUADRACEL^{MD} et notifiées à l'interrogatoire. Les réactions au point d'injection étaient généralement bénignes et survenaient chez environ un quart des nourrissons traités par QUADRACEL^{MD}. L'ampleur et la fréquence des réactions au point d'injection étaient supérieures après la quatrième et la cinquième dose, mais sans augmentation de la forte sensibilité. Des observations similaires ont été faites pour d'autres vaccins antioquelucheux acellulaires combinés (DCTa).

Dans une étude récente portant sur 800 enfants âgés de 4 à 6 ans vaccinés dans des services de santé publique en Colombie-Britannique, l'ampleur des réactions locales apparues dans les 48 à 96 heures suivant cette vaccination a été évaluée par le biais d'un sondage téléphonique transversal. Parmi les 398 enfants qui avaient antérieurement reçu PENTACEL^{MD} [vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique-conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin antioquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé] à 2, 4, 6 et 18 mois, 24 % avaient présenté une rougeur modérée à intense (≥ 46 mm), 16 % un œdème modéré à important (≥ 46 mm), et seulement 7 % une forte sensibilité ou limitation marquée des mouvements.

Tableau 2 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire après l'administration d'une dose unique de QUADRACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois et à l'âge de 4 à 6 ans

Réactions notifiées à l'interrogatoire	2 mois* (n = 113)	4 mois* (n = 111)	6 mois* (n = 111)	18 mois* (n = 104)	4-6 ans† (n = 130)
Réactions au point d'injection					
Rougeur/érythème	0,9	8,1	12,6	18,3	18,5
Œdème	5,3	3,6	7,2	13,5	18,5
Sensibilité	18,6	18,0	9,0	28,8	74,6
Réactions systémiques					
Fièvre > 38,0 °C	22,1	21,1	18,0	24,0	17,3
Réduction de l'activité	51,3	27,9	21,6	16,3	23,1
Réduction de l'alimentation	34,5	20,7	16,2	20,2	23,1
Agitation	46,0	45,0	35,1	33,7	20,0
Pleurs	31,0	28,8	23,4	19,2	N.N.I.§
Diarrhée	6,2	7,2	9,9	2,9	2,3
Vomissements	8,0	2,7	6,3	6,7	4,6

* Act-HIB^{MD} était administré en concomitance en un autre endroit.

† Antérieurement immunisé à l'aide d'un vaccin DTC à cellules entières

§ N.N.I. : non notifié à l'interrogatoire

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les autres événements indésirables suivants ont été signalés spontanément depuis la commercialisation de QUADRACEL^{MD} à l'échelle mondiale. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. La décision de mentionner ou non ces événements dans la notice a été motivée par l'un ou plusieurs des facteurs suivants : 1) la gravité de l'événement, 2) la fréquence de notification, ou 3) la solidité du lien de causalité avec QUADRACEL^{MD}.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique, hypersensibilité et réactions allergiques (telles qu'éruptions cutanées, urticaire, dyspnée)

Affections psychiatriques

Cris

Affections du système nerveux

Somnolence, convulsions (avec ou sans fièvre), EHH, hypotonie

Affections cardiaques

Cyanose

Affections vasculaires

Pâleur

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Réactions au point d'injection (y compris inflammation, masse, abcès stérile ou non), œdème.

Très rarement, des réactions étendues (> 50 mm) ont été signalées chez des enfants au point d'injection après l'administration de QUADRACEL^{MD}, y compris des œdèmes des membres s'étendant parfois du point d'injection à des zones situées au-delà de l'une des articulations ou des deux. Ces manifestations, qui commencent habituellement au cours des 24 à 72 heures qui suivent la vaccination, peuvent s'accompagner d'un érythème, d'une sensation de chaleur, d'une sensibilité ou d'une douleur au point d'injection; elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Le risque qu'elles apparaissent semble dépendre du nombre d'administrations précédentes de vaccin d/DCaT, et atteindre son point culminant après les 4^e et 5^e doses.

Apathie

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 MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue (voir 0 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'usage topique de timbres transdermiques de lidocaïne-prilocaine pour atténuer la douleur au point d'injection n'a pas d'effet néfaste sur la réponse immunitaire à QUADRACEL^{MD}.

Administration concomitante d'autres vaccins

L'administration des vaccins vivants ou inactivés les plus couramment utilisés lors de la même consultation du patient a donné des taux de séroconversion et d'effets secondaires semblables à ceux observés lorsque ces produits sont administrés séparément⁵. Il est conseillé d'administrer les vaccins simultanément, en particulier lorsqu'il n'est pas certain que le sujet reviendra pour recevoir les vaccinations ultérieures⁵. L'administration simultanée de vaccins destinés aux enfants, tels que QUADRACEL^{MD} ou les vaccins Hib, ROR, varicelle, conjugué pneumococcique et hépatite B, est conseillée pour les enfants qui ont atteint à l'âge recommandé pour recevoir ces vaccins et qui ne présentent pas de contre-indications.

Des essais cliniques ont démontré l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration simultanée de QUADRACEL^{MD} et d'autres vaccins (y compris le vaccin conjugué contre le méningocoque C et le vaccin contre l'hépatite B). Lorsque les deux vaccins sont indiqués, QUADRACEL^{MD} peut être utilisé pour reconstituer Act-HIB^{MD}, ce qui suppose une administration simultanée des deux vaccins en une seule injection.

En l'absence de contre-indications, il est recommandé d'administrer les vaccins simultanément à l'aide de seringues différentes et en des points distincts.

QUADRACEL^{MD} ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres produits à administration parentérale, à l'exception d'Act-HIB^{MD}, quand les deux vaccins sont indiqués.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les résultats d'essais cliniques fournis ci-dessous sont tirés d'études menées sur ce vaccin préparé à partir d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) issu de cellules MRC-5.

Diphthérie et tétanos : Les souches de *C. diphtheriae* qui produisent la toxine diphtérique peuvent provoquer une maladie grave ou mortelle 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. diphtheriae* est conférée par l'apparition d'anticorps qui neutralisent la toxine diphtérique. Un taux sérique d'antitoxine diphtérique de 0,01 UI/mL est le taux le plus faible capable de conférer une certaine protection. Des taux d'antitoxine d'au moins

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

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 par 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, comme mesuré par le test ELISA utilisé dans les études cliniques portant sur QUADRACEL^{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'est pas clairement défini.

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.

10.2 Pharmacodynamie

Diphtérie et tétanos : Dans un essai clinique mené au Canada, 100 % (n = 104) des enfants immunisés par 4 doses de QUADRACEL^{MD} ont obtenu des taux sériques d'antitoxines diphtériques et tétaniques d'au moins 0,01 UI/mL. Parmi ces enfants, 99 et 100 % ont obtenu des taux sériques d'antitoxines atteignant au moins 0,1 UI/mL pour la diphtérie et le tétanos, respectivement. Après une dose de rappel de QUADRACEL^{MD} administrée entre 4 et 6 ans dans le cadre d'un essai clinique mené au Canada, 100 % (n = 125) des enfants ont atteint des taux sériques d'antitoxines diphtériques et tétaniques d'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. Le CCNI recommande un rappel d'anatoxines diphtérique et tétanique tous les 10 ans.

Coqueluche : Dans un essai clinique mené en Suède (Sweden I Efficacy Trial), les mêmes antigènes coquelucheux que ceux contenus dans QUADRACEL^{MD} (à savoir, AC, FHA, PRN et FIM) se sont révélés capables de prévenir la coqueluche chez des nourrissons avec une efficacité protectrice de 85,2 % selon la définition des cas adoptée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (\geq 21 jours consécutifs d'une toux paroxystique accompagnée d'une confirmation par un examen sérique ou une 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 que doivent atteindre les divers anticorps contenus dans le vaccin anticoquelucheux pour protéger contre l'apparition d'une coqueluche clinique 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 cette maladie. Dans un essai clinique contrôlé effectué en Suède

(Essai Sweden II), l'efficacité d'un vaccin DTCa contenant la même formulation que QUADRACEL^{MD}, soit cinq antigènes coquelucheux, 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 FIM dans la protection contre la colonisation par *B. pertussis* et la forme bénigne de la maladie.

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} (QUADRACEL^{MD} associé à Act-Hib^{MD}), soit de 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 du Labrador et de la 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 QUADRACEL^{MD} à 104 nourrissons canadiens a montré qu'après 4 doses, 100 % des enfants vaccinés ont obtenu des taux protecteurs d'anticorps (titres \geq 1:8) contre les poliovirus de types 1, 2 et 3 après la première série. Dans une étude clinique menée au Canada, 100 % (n = 125) des enfants vaccinés par QUADRACEL^{MD} à l'âge de 4 à 6 ans ont obtenu des taux protecteurs d'anticorps (titres \geq 1:8) contre les poliovirus de types 1, 2 et 3.

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 VPI 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. (\leq 0 °C). QUADRACEL^{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 : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé

Caractéristiques du produit :

QUADRACEL^{MD} est une suspension aqueuse injectable, stérile, uniforme, trouble et de couleur blanche à blanc cassé d'anatoxines diphtérique et tétanique et de vaccin anticoquelucheux, adsorbés séparément sur du phosphate d'aluminium et combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé de types 1, 2 et 3 par une mise en suspension dans de l'eau pour injection. Ce vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de cinq antigènes purifiés de la coqueluche (AC, FHA, PRN, et FIM).

C. diphtheriae est cultivé dans un milieu de culture de Müller 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 Müller-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 diphtériques et tétaniques 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. L'anatoxine coquelucheuse (AC), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN) sont isolées séparément à partir du surnageant du milieu de culture. Les fimbriae (FIM) sont extraites et copurifiées des cellules bactériennes. Les antigènes anticoquelucheux 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.

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.

Après clarification et filtration, les virales suspensions sont concentrées par ultrafiltration, et purifiées par deux étapes de chromatographie en phase liquide. Les suspensions virales monovalentes sont ensuite inactivées au formaldéhyde. Une fois l'inactivation confirmée, un ou plusieurs lots de virus monovalents inactivés sont rassemblés, concentrés et équilibrés à l'aide d'une solution saline tamponnée au phosphate pour obtenir un concentré monovalent inactivé. Les concentrés monovalents de chaque type sont ensuite combinés pour produire un concentré trivalent.

Les composants adsorbés de diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire sont combinés en un concentré intermédiaire. Le VPI est ajouté et le vaccin est dilué jusqu'à une concentration finale de 2 doses/mL.

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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Diphtérie, Tétanos, Coqueluche Et Poliomyélite Chez Les Enfants Âgés De 2 Mois À 6 Ans (Avant Le 7^e Anniversaire)

Quatre essais cliniques fondamentaux (essais Sweden I et II, PB9502 et PB9503) 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 QUADRACEL^{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 et 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 QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD†} .	0,5 mL I.M.	2, 4, 6 et 18 mois n = 113	Sujets masculins n = 63 Sujets féminins n = 50
PB9503	Essai randomisé, contrôlé, à double insu, multicentrique, portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de QUADRACEL ^{MD}	0,5 mL I.M.	4 à 6 ans n = 131	Sujets masculins n = 71 Sujets féminins n = 60

* Nombre de sujets admis

† Act-HIB^{MD} [Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (conjugué à une protéine tétanique)], administré en un autre endroit

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 (mais avec un moindre contenu en AC et en FHA par dose) que QUADRACEL^{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 cette affection est 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 à 95 % 72,6 à 82,2) contre la coqueluche bénigne (≥ 1 jour de toux et confirmation biologique) (voir Tableau 4). 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 ≥ 1 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 observée dans le 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 conférée et la présence d'anticorps anti-PRN, anti-FIM et anti-AC, respectivement, dans le sérum du sang des enfants vaccinés.

Essai Sweden II portant sur l'efficacité

Un deuxième essai d'efficacité commandité 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 QUADRACEL^{MD} (n = 20 747); ou un vaccin DTC européen à cellules entières (n = 20 720). La vaccination était 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 à 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 (FIM) jouent bien un rôle dans la protection contre la colonisation par *B. pertussis* et contre la forme bénigne de la maladie (voir [Tableau 6](#)).

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

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

Les taux d'événements indésirables graves 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.

Essai clinique PB9502

Dans un essai clinique randomisé et contrôlé, mené au Canada entre 1995 et 1997, 113 nourrissons recevaient QUADRACEL^{MD} et Act-HIB^{MD}, en même temps mais en des points différents, à 2, 4, et 6 mois. Des 113 enfants admis, 104 ont reçu une quatrième dose du même vaccin entre 18 et 20 mois.

Innocuité

Des réactions au point d'injection ont été notifiées à l'interrogatoire chez 0,9 % (rougeur) à 28,9 % (sensibilité) des sujets vaccinés par QUADRACEL^{MD}. De graves réactions au point d'injection n'ont été observées que chez 4,8 % (œdème) des sujets vaccinés par QUADRACEL^{MD} (voir [Tableau 7](#)). La fréquence des réactions au point d'injection était généralement plus élevée après la quatrième dose qu'après les trois premières doses chez les nourrissons, à l'exception des cas de sensibilité intense. Le taux des réactions systémiques révélées par l'interrogatoire oscillait entre 2,3 % (diarrhée) et 51,3 % (réduction de l'activité). À part les pleurs (1,8 %) et l'irritabilité (2,7 %) observés après la première dose, les réactions systémiques intenses étaient peu fréquentes (voir [Tableau 7](#)). Cette étude n'a révélé aucun EHH.

Tableau 7 : Fréquence (%) des réactions notifiées à l'interrogatoire comme survenues au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de QUADRACEL^{MD} à 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502

Réaction notifiée à l'interrogatoire		2 mois (n = 113)	4 mois (n = 111)	6 mois (n = 111)	18 mois (n = 104)
Pleurs	De tout type	31,0	28,8	23,4	19,2
	Grave*	1,8	0	0	0
Réduction de l'activité	De tout type	51,3	27,9	21,6	16,3
	Grave†	0,9	0,9	0	0
Perte d'appétit	De tout type	34,5	20,7	16,2	20,2
	Grave‡	0	0	0	0
Diarrhée	De tout type	6,2	7,2	9,9	2,9
	Grave§	0	0	0	0
Fièvre	De tout type	22,1	21,1	18,0	24,0
	≥ 40 °C	0	0	0	0
Irritabilité	De tout type	46,0	45,0	35,1	33,7
	Grave**	2,7	0	0,9	1,0
Rougeur au point d'injection	De tout type	0,9	8,1	12,6	18,3
	≥ 35 mm	0	0	0	1,9
Œdème au point d'injection	De tout type	5,3	3,6	7,2	13,5
	≥ 35 mm	2,7	0,9	0,9	4,8
Sensibilité au point d'injection	De tout type	18,6	18,0	9,0	28,8
	Grave††	1,8	3,6	0	0
Vomissements	De tout type	8,0	2,7	6,3	6,7
	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 PB9503

Dans un essai clinique randomisé et contrôlé mené au Canada en 1995, 131 nourrissons ont reçu QUADRACEL^{MD} entre 4 et 6 ans.

Innocuité

Des réactions au point d'injection notifiées à l'interrogatoire sont survenues chez 18,5 % (rougeur) à 74,9 % (œdème) des sujets vaccinés par QUADRACEL^{MD}. De graves réactions au point d'injection ont touché jusqu'à 16,2 % (œdème) des sujets vaccinés par QUADRACEL^{MD} (voir [Tableau 8](#)). Des réactions systémiques notifiées à l'interrogatoire sont survenues dans 2,3 % (diarrhée) à 23,1 % (réduction de l'activité, perte d'appétit) des cas. À l'exception de l'irritabilité (4,6 %), les réactions systémiques graves ont été peu fréquentes (voir [Tableau 8](#)).

Tableau 8 : Fréquence (%) des réactions survenues, selon l'interrogatoire, au cours des 24 heures après l'administration d'une dose unique de QUADRACEL^{MD} entre 4 et 6 ans dans l'essai clinique PB9503

Réactions notifiées à l'interrogatoire		Après la 5 ^e dose (n = 130)
Réduction de l'activité	De tout type	23,1
	Grave*	0,8
Perte d'appétit	De tout type	23,1
	Grave†	0,8
Diarrhée	De tout type	2,3
	Grave‡	0,8
Fièvre	De tout type	17,3
	≥ 40 °C	0
Irritabilité	De tout type	20,0
	Grave§	4,6
Rougeur au point d'injection	De tout type	18,5
	≥ 35 mm	13,8
Œdème au point d'injection	De tout type	18,5
	≥ 35 mm	16,2
Sensibilité au point d'injection	De tout type	74,6
	Grave**	0,8
Vomissements	De tout type	4,6
	Grave††	0,8

* 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.

14.3 Immunogénicité

Essai clinique PB9502

Dans l'étude PB9502, la vaccination par QUADRACEL^{MD}, administrée en concomitance avec l'Act-HIB^{MD} en un point différent, entraînait de puissantes réponses immunitaires contre la diphtérie, le tétanos et les antigènes coquelucheux et poliomyélitiques. Les résultats d'immunogénicité obtenus après 3 et 4 doses de QUADRACEL^{MD} sont présentés aux [Tableau 9](#) et [Tableau 10](#) respectivement. Après 4 doses, 100 % des nourrissons avaient atteint le taux sérique protecteur minimum ($\geq 0,01$ UI/mL) d'anticorps antitétaniques et antidiphtériques, et au moins 99 % d'entre eux présentaient des taux d'anticorps contre la diphtérie et le tétanos d'au moins 0,1 UI/mL. Les taux d'anticorps anticoquelucheux observés après 4 doses de QUADRACEL^{MD} étaient au moins aussi élevés que ceux qui s'étaient avérés efficaces dans les études menées en Suède. Après 4 doses de QUADRACEL^{MD}, 100 % des nourrissons avaient atteint des titres d'anticorps jugés protecteurs contre le poliovirus ($\geq 1:8$).

Tableau 9 : Formation d'anticorps contre les anatoxines diphtérique et tétanique et les poliovirus de types 1, 2 et 3, telle que mesurée un mois après les troisième et quatrième doses de la première série d'injections de QUADRACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (à l'âge de 7 mois) (n = 108)	Après la 4 ^e dose (à l'âge de 19 mois) (n = 103-104)
Diphtérie	CMG (UI/mL) (IC à 95 %)	0,36 (0,28; 0,46)	4,39 (3,43; 5,62)
	% ≥ 0,01 UI/mL	99,1	100,0
	% ≥ 0,10 UI/mL	84,3	99,0
Tétanos	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	1,61 (1,40; 1,86)	13,4 (11,5; 15,7)
	% ≥ 0,01 UE/mL	100	100,0
	% ≥ 0,10 UE/mL	100	100,0
Polio type 1	CMG (IC à 95 %)	702 (513; 960)	15 113 (11 493; 19 872)
	% ≥ 1:8	98,1	100,0
Polio type 2	CMG (IC à 95 %)	2595 (2 005; 3 360)	20 735 (16 392; 26 230)
	% ≥ 1:8	100	100,0
Polio type 3	CMG (IC à 95 %)	1837 (1 362; 2 477)	20 596 (15 265; 27 790)
	% ≥ 1:8	99,1	100,0

Tableau 10 : Formation d'anticorps anticoquelucheux, telle que mesurée un mois après les troisième et quatrième doses de la première série d'injections de QUADRACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (à l'âge de 7 mois) (n = 107 à 108)	Après la 4 ^e dose (à l'âge de 19 mois) (n = 103)
AC	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	102,6 (90,5 ; 116,4)	222,9 (196; 253)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	92,2	97,0
FHA	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	165,3 (148,4; 184,3)	251,9 (224; 284)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	86,5	91,1
PRN	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	40,5 (33,0; 49,7)	160,0 (132; 195)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	75,7	100
FIM	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	332,3 (264,6; 417,3)	1 079 (879; 1324)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	83,5	93,1

* Pourcentage de sujets vaccinés affichant une augmentation par un facteur 4, au minimum, par rapport au taux d'anticorps observé avant l'immunisation, à l'âge de 2 mois après la 3^e dose, et à l'âge de 18 mois après la 4^e dose

Essai clinique PB9503

Dans l'étude PB9503, une dose unique de QUADRACEL^{MD} produisait une puissante réponse immunitaire de rappel contre la diphtérie, le tétanos et les antigènes de virus de la coqueluche et de la poliomyélite chez les enfants âgés de 4 à 6 ans. Des taux protecteurs d'anticorps sériques étaient observés chez 100 % des enfants en ce qui concerne la diphtérie et le tétanos (0,01 UI/mL et 0,1 UI/mL), et chacun des 3 types de poliovirus (1:8). Au moins 81 % des enfants obtenaient une multiplication par 4 de leur taux sérique d'anticorps anti-coqueluche. Le [Tableau 11](#) indique les réponses immunitaires observées chez les enfants après une dose de QUADRACEL^{MD} entre 4 et 6 ans.

Tableau 11 : Mesure de la formation d'anticorps contre les toxines diphtérique et tétanique, ainsi que contre les antigènes des poliovirus des types 1, 2 et 3 et de la coqueluche, un mois après la cinquième dose de QUADRACEL^{MD} dans l'essai clinique PB9503

Anticorps	Résultat	Après la 5 ^e dose (n = 125)
Diphtérie	CMG (UI/mL) (IC à 95 %)	15,1 (12,1; 18,9)
	% ≥ 0,01 UI/mL	100
	% ≥ 0,10 UI/mL	100
Tétanos	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	5,1 (4,6;5,7)
	% ≥ 0,01 UE/mL	100
	% ≥ 0,10 UE/mL	100
Polio type 1	CMG (IC à 95 %)	10 903,3 (8 718,9; 13 635,0)
	% ≥ 1:8	100
Polio type 2	CMG (IC à 95 %)	27 337,4 (23 198,0; 32 215,3)
	% ≥ 1:8	100
Polio type 3	CMG (IC à 95 %)	9 165,1 (7 125,5; 11 788,6)
	% ≥ 1:8	100
AC	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	123,2 (103,7; 146,4)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	97,6
FHA	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	176,2 (149,2; 208,1)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	81,3
PRN	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	64,2 (51,8; 79,5)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	98,4
FIM	CMG (UE/mL) (IC à 95 %)	737,9 (625,6; 870,3)
	Augmentation ≥ 4 fois, %*	95,2

* Pourcentage de sujets vaccinés affichant une augmentation par un facteur 4, au minimum, par rapport au taux d'anticorps observé avant la vaccination, à 2 mois après la 3^e dose, et à 18 mois après la 4^e dose

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études menées sur des animaux n'ont rien révélé d'inattendu et n'ont pas fait état de toxicité pour les organes cibles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

QUADRACEL^{MD}

[Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Lisez attentivement ce qui suit avant que votre enfant ne reçoive QUADRACEL^{MD}. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. 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 QUADRACEL^{MD}.

Pour quoi QUADRACEL^{MD} est-il utilisé?

QUADRACEL^{MD} est un vaccin utilisé pour contribuer à la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite. Il peut être administré aux enfants (à partir de 2 mois), aux adolescents et aux adultes. Il peut également s'administrer en rappel aux enfants, jusqu'à l'âge de 7 ans.

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

Comment QUADRACEL^{MD} agit-il?

QUADRACEL^{MD} amène l'organisme à créer lui-même sa protection naturelle contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite. Après l'administration de ce vaccin à votre enfant, son organisme commence à produire des substances appelées anticorps. Les anticorps aident l'organisme à combattre la maladie. Si une personne vaccinée entre en contact avec l'un des germes qui causent ces maladies, son organisme est habituellement prêt à le détruire.

Quels sont les ingrédients dans QUADRACEL^{MD}?

Ingrédients médicinaux : Chaque dose de 0,5 mL de QUADRACEL^{MD} contient : anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, antigènes anticoquelucheux acellulaires (anatoxine coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse, pertactine et fimbriae de types 2 et 3) et vaccin antipoliomyélitique inactivé.

Ingrédients non médicinaux : phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80 et eau pour injection. Des quantités résiduelles de formaldéhyde, de glutaraldéhyde, d'albumine sérique bovine, de néomycine, de sulfate de polymyxine B et de sulfate de streptomycine peuvent être présentes en trace infimes.

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

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

Ne pas utiliser QUADRACEL^{MD} si :

- Ne pas administrer QUADRACEL^{MD} à un enfant qui est allergique à l'un quelconque des ingrédients du vaccin, ou qui a souffert d'une forte réaction allergique après avoir reçu un vaccin qui contenait des ingrédients similaires.
- Ne pas administrer QUADRACEL^{MD} à une personne qui a 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'instauration d'un traitement et la stabilisation de l'état du patient.

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé si votre enfant présente l'un des états suivants AVANT qu'il ne reçoive QUADRACEL[®]

- **Forte fièvre ou affection grave.** Il vaut mieux retarder la vaccination jusqu'à l'amélioration de l'état de l'enfant.
- **Allergie à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.**
- **Effet indésirable grave sur le système nerveux après une vaccination antérieure contre la coqueluche.**
- **Maladies du système immunitaire ou prise d'un traitement médical qui affecte ce système.** Il se peut que le vaccin confère à votre enfant un niveau de protection inférieur à celui observé chez les personnes dont le système immunitaire est en bon état. Si possible, essayez de reporter la vaccination jusqu'à ce que votre enfant ait terminé son traitement.
- **Trouble du saignement ou prise de médicaments fluidifiant le sang.** Décrivez l'état de santé de votre enfant à la personne chargée de lui administrer l'injection. Celle-ci doit être effectuée avec soin pour éviter de provoquer un saignement excessif.
- **Risque de convulsions 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 avoir reçu une injection pratiquée avec une aiguille, ou même avant.** Par conséquent, si cela s'est déjà produit avec votre enfant, informez-en votre médecin ou votre infirmière.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que votre enfant prend, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

NE PAS mélanger QUADRACEL^{MD} avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

QUADRACEL^{MD} peut être administré en même temps que les produits suivants, mais en des points différents : vaccin contre l'hépatite B, vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques, vaccins ROR et antivaricelleux.

Comment prendre QUADRACEL^{MD} :

Dose habituelle :

Une dose unique de 0,5 mL est recommandée pour la vaccination systématique des nourrissons âgés de 2, 4, 6 et 18 mois et des autres enfants jusqu'à leur 7^e anniversaire.

La vaccination doit être administrée dans un muscle, de préférence dans la cuisse, chez les enfants âgés de 1 an au plus. Chez les enfants de plus de 1 an, l'épaule est l'endroit à privilégier, l'injection dans la cuisse entraînant une boiterie due à la douleur musculaire.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de QUADRACEL^{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 la vaccination est retardée pour une raison quelconque, le calendrier recommandé est le suivant :

- 3 doses uniques de 0,5 mL à des intervalles de 2 mois
- une 4^e dose administrée 6 à 12 mois après la 3^e dose

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

Voici certains des effets secondaires possibles que votre enfant pourrait ressentir lorsqu'il reçoit QUADRACEL^{MD}. S'il ressent des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tout médicament, un vaccin peut entraîner des effets secondaires. Jusqu'à un tiers des enfants qui reçoivent QUADRACEL^{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 réaction allergique intense, sont très rares.

Si votre enfant ne se sent pas bien après avoir reçu le vaccin QUADRACEL^{MD}, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien/ne dès que possible.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire empêchant votre enfant de vaquer à ses 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.

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

Pour en savoir davantage au sujet de QUADRACEL^{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 peut être obtenu en téléphonant au 1 888 621-1146 (sans frais).

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limitée.

Dernière révision : 26 janvier 2023

R13 0123 Canada