

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

REPEVAX, suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigène(s))

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 mL) contient :

Anatoxine diphtérique supérieure ou égale à 2 UI¹ (2 Lf)

Anatoxine tétanique supérieure ou égale à 20 UI¹ (5 Lf)

Antigènes pertussiques :

Anatoxine pertussique 2,5 microgrammes

Hémagglutinine filamenteuse 5 microgrammes

Pertactine 3 microgrammes

Fimbriae types 2 + 3 5 microgrammes

Virus de la poliomyélite (inactivé)²

Type 1 (Mahoney) 29 unités d'antigène D³

Type 2 (MEF1)..... 7 unités d'antigène D³

Type 3 (Saukett) 26 unités d'antigène D³

Adsorbé sur phosphate d'aluminium 1,5 mg (0,33 mg Al³⁺)

¹ Limite inférieure de confiance (p = 0,95) de l'activité mesurée selon les essais décrits dans la Pharmacopée Européenne.

² Cultivé sur cellules Vero.

³ Ces quantités d'antigène sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unité d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées par une autre méthode immunochimique appropriée

REPEVAX peut contenir des traces de formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et d'albumine de sérum bovin, qui sont utilisés au cours du processus de fabrication (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

REPEVAX se présente sous forme d'une suspension uniforme, trouble, blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

REPEVAX (dTcaP) est indiqué pour :

- l'immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans en rappel après primovaccination.
- la protection passive du nourrisson contre la coqueluche suite à la vaccination de la femme enceinte (voir rubriques 4.2, 4.6 et 5.1).

REPEVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une dose unique (0,5 mL), est recommandée quel que soit le groupe d'âge concerné.

Chez les adolescents et les adultes qui présentent un statut vaccinal inconnu ou incomplet vis-à-vis de la diphtérie ou du tétanos, une dose de REPEVAX peut être administrée dans le cadre d'un schéma vaccinal pour protéger contre la coqueluche et la poliomyélite et dans la plupart des cas également contre le tétanos et la diphtérie. Une dose supplémentaire d'un vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos (dT) peut être administrée un mois plus tard, suivie d'une 3e dose de vaccin contenant la valence diphtérie ou les valences diphtérie et tétanos (dT), 6 mois après la première dose, pour optimiser la protection contre la maladie (voir rubrique 5.1). Le nombre de doses et le schéma vaccinal devront être déterminés selon les recommandations locales.

REPEVAX peut être utilisé en vaccination de rappel pour stimuler l'immunité contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans un intervalle de 5 à 10 ans (voir rubrique 5.1).

Les vaccinations de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et/ou la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles définis selon les recommandations officielles.

REPEVAX peut être utilisé pour la prise en charge des sujets présentant des blessures à risque tétanique avec ou sans l'administration concomitante d'immunoglobulines tétaniques, selon les recommandations officielles.

REPEVAX peut être utilisé chez la femme enceinte au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse afin de transférer au nourrisson une protection passive contre la coqueluche (voir rubriques 4.1, 4.6 et 5.1).

Mode d'administration

Une dose unique de REPEVAX (0,5 mL) doit être administrée par voie intramusculaire. L'administration se fera de préférence dans le muscle deltoïde.

REPEVAX ne doit pas être administré dans la région fessière; les voies intradermique ou sous-cutanée ne doivent pas être utilisées (la voie sous-cutanée peut être envisagée dans des cas exceptionnels, voir la rubrique 4.4).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la manipulation de ce médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes ayant une hypersensibilité connue :

- aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite ou la coqueluche
- à l'un des autres composants du vaccin (voir rubrique 6.1)
- à l'un des résidus du processus de fabrication (formaldéhyde, glutaraldéhyde, streptomycine, néomycine, polymyxine B et albumine de sérum bovin), qui peut être présent à l'état de traces indétectables.

REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de REPEVAX doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

REPEVAX ne doit pas être administré en primo-vaccination.

Il convient de respecter de manière générale les recommandations officielles en ce qui concerne l'intervalle entre une dose de rappel de REPEVAX et les doses de rappel antérieures de vaccins

diphthériques et/ou tétaniques. Des données cliniques chez des adultes ont démontré qu'il n'existait pas de différence cliniquement significative au niveau de la fréquence de survenue des événements indésirables, que REPEVAX ait été administré dès 4 semaines ou au moins 5 ans après une précédente dose de vaccin tétanique et diphthérique.

Avant l'immunisation

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux de la personne à vacciner (en particulier les vaccinations antérieures et les événements indésirables possibles). Chez les personnes ayant présenté des réactions graves ou sévères dans les 48 heures après l'injection d'un précédent vaccin contenant les mêmes substances, la décision d'administrer le vaccin REPEVAX doit être prise avec précaution.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin.

Si un syndrome de Guillain-Barré est survenu dans les 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique, comme REPEVAX, doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels.

REPEVAX ne doit pas être administré aux personnes présentant un trouble neurologique évolutif ou instable, un état épileptique incontrôlé, ou une encéphalopathie évolutive jusqu'à ce qu'un traitement ait été mis en place et que l'état du patient ait été stabilisé.

Le taux et la gravité des effets indésirables chez des sujets ayant reçu de l'anatoxine tétanique sont conditionnés par le nombre de doses administrées auparavant et le taux des anticorps pré-existants.

L'immunogénicité du vaccin peut être réduite en cas de traitement immuno-suppresseur ou de déficit immunitaire. Dans ce cas, il est recommandé de différer si possible la vaccination jusqu'à la fin de la maladie ou du traitement. Néanmoins, la vaccination des personnes ayant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.

Précautions d'administration

Ne pas injecter par voie intravasculaire ou intradermique.

Les injections intramusculaires doivent être pratiquées avec précaution chez les patients recevant un traitement anti-coagulant ou souffrant de troubles de la coagulation, en raison des risques d'hémorragie. Dans ce cas et suivant les recommandations officielles, l'administration de REPEVAX par injection sous-cutanée profonde peut être envisagée bien que le risque de réactions locales soit augmenté.

Une syncope (évanouissement) peut survenir à la suite de, ou même avant l'administration de vaccins injectables, comme REPEVAX. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement, et afin de prendre en charge les réactions syncopales.

Autres considérations

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés (voir rubrique 5.1).

Un nodule persistant au site d'injection peut survenir avec tous les vaccins adsorbés, en particulier si le vaccin est administré dans les couches superficielles du tissu sous-cutané.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Excipient à effet notable

REPEVAX contient 1,01 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 mL. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

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

REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin grippal inactivé, d'après les résultats d'une étude clinique menée chez des sujets âgés de 60 ans et plus.

REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin contre l'Hépatite B.

REPEVAX peut être administré simultanément avec une dose de vaccin papillomavirus humain recombinant, sans interférence clinique significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chaque vaccin.

Cependant, une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres (GMT) en anticorps anti-HPV a été observée dans le groupe recevant une administration concomitante. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Ceci est basé sur les résultats d'une étude clinique dans laquelle REPEVAX a été administré de façon concomitante avec la première dose de Gardasil (voir rubrique 4.8).

Des membres différents doivent être utilisés comme site d'injection. Aucune étude d'association n'a été menée avec d'autres vaccins, produits biologiques ou médicaments. Toutefois, en accord avec les recommandations communément admises concernant la vaccination, REPEVAX étant un vaccin inactivé, il peut être administré simultanément avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines, en des sites d'injection séparés.

Dans le cas d'un traitement immunosuppresseur, se référer à la rubrique 4.4.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

REPEVAX peut être utilisé au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse selon les recommandations officielles (voir rubrique 4.2).

Les données de sécurité issues de 4 essais contrôlés et randomisés (310 grossesses), d'une étude observationnelle prospective (546 grossesses), de 5 études observationnelles rétrospectives (124 810 grossesses) et de la surveillance passive des femmes ayant reçues REPEVAX ou TRIAXIS (vaccin dTca contenant les mêmes composants dTca que REPEVAX) au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse n'ont pas montré d'événements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né. Comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec REPEVAX soit délétère pour le fœtus quel que soit le trimestre de grossesse.

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

Pour des informations sur les réponses immunitaires à la vaccination pendant la grossesse et son efficacité dans la prévention de la coqueluche chez les nourrissons, voir rubrique 5.1.

Allaitement

L'effet de l'administration de REPEVAX pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Toutefois, étant donné que REPEVAX contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer REPEVAX aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.

Fertilité

REPEVAX n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. REPEVAX n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques conduits avec REPEVAX, le vaccin a été administré à 1 384 sujets incluant 390 enfants âgés de 3 à 6 ans et 994 adolescents et adultes. Suite à la vaccination, les réactions les plus fréquemment rapportées ont été des réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur et œdème). Ces signes et symptômes étaient généralement modérés en intensité et apparaissaient dans les 48 heures suivant la vaccination (les effets indésirables ont été observés dans les 24 heures et dans les 7 jours suivant la vaccination chez les enfants de 3 à 6 ans). Ils disparaissaient tous, sans séquelle.

Les taux de réactions locales et générales observés chez les adolescents avaient tendance à être plus élevés que chez les adultes. Dans les deux groupes d'âge, l'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au site d'injection.

Les effets indésirables locaux d'apparition tardive (c'est-à-dire les effets indésirables locaux qui ont débuté ou augmenté en sévérité 3 à 14 jours après la vaccination), tels que douleur au site d'injection, érythème et gonflement sont apparus dans moins de 1,2 % des cas. La plupart des effets indésirables rapportés sont apparus dans les 24 heures après la vaccination.

Dans une étude clinique conduite chez 843 adolescents en bonne santé, filles et garçons âgés de 11 à 17 ans, l'administration de la première dose de Gardasil de façon concomitante avec REPEVAX a montré qu'il y avait plus de gonflements au site d'injection et de céphalées rapportés suite à l'administration concomitante. Les différences observées étaient inférieures à 10 % et chez la majorité des sujets, les effets indésirables étaient rapportés avec une intensité légère à modérée.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en terme de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent	(≥ 1/10)
Fréquent	(≥ 1/100 et <1/10)
Peu fréquent	(≥ 1/1 000 et < 1/100)
Rare	(≥ 1/10 000 et < 1/1 000)
Très rare	(<1/10 000), y compris les cas isolés
Indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Le tableau 1 décrit les effets indésirables observés lors des études cliniques et inclut également des événements indésirables additionnels rapportés spontanément lors de l'utilisation après la mise sur le marché de REPEVAX dans le monde entier. Les événements indésirables chez les enfants ont été collectés à partir d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 5 à 6 ans. La fréquence la plus élevée issues de ces études est présentée. Etant donné que les événements indésirables notifiés après commercialisation étaient rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de calculer leurs fréquences d'une manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme "indéterminée".

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

Classe de Système organe	Fréquence	Enfants de 3 à 6 ans	Adolescents et Adultes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Lymphadénopathie*	
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions anaphylactiques, telles qu'urticaire, œdème de la face et dyspnée*	
Affections du système nerveux	Très fréquent		Céphalées
	Fréquent	Céphalées	
	Indéterminée	Convulsions, syncope vasovagale, syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, myélite, névrite brachiale, paresthésie/hypoesthésie transitoire du membre vacciné, sensations vertigineuses.*	

Classe de Système organe	Fréquence	Enfants de 3 à 6 ans	Adolescents et Adultes
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	Nausées
	Fréquent	Vomissements, Nausées	Diarrhée, Vomissements
	Indéterminée	Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent		Arthralgie/œdème des articulations, Myalgies
	Fréquent	Arthralgie/œdème des articulations	
	Indéterminée	Douleur au niveau du membre vacciné*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/Asthénie, Fièvre†	Fatigue/Asthénie, Frissons
		Douleur au site d'injection, Gonflement au site d'injection, Erythème au site d'injection	
	Fréquent	Irritabilité, Dermatite au site d'injection, Contusion au site d'injection, Prurit au site d'injection	Fièvre†
	Indéterminée	Malaise§, Paleur*, Œdème étendu d'un membre‡, Induration au site d'injection*	

* Effets indésirables observés après commercialisation

† La fièvre était définie comme une température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ dans les groupes Enfants et comme une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dans les groupes Adolescents et Adultes.

‡ Voir section "Description de certains effets indésirables"

§ était observé très fréquemment chez les adolescents et adultes, dans des études avec TRIAXIS (composant dTca de REPEVAX; contenant la même quantité d'antigènes diphtériques, tétaniques et coquelucheux)

Description de certains effets indésirables

Des œdèmes étendus du membre, pouvant s'étendre du site d'injection au-delà de une ou deux articulations, et fréquemment associés à un érythème, avec parfois des vésicules ont été rapportés suite à l'administration de REPEVAX. La majorité de ces réactions apparaissent dans les 48 heures suivant la vaccination et disparaissent spontanément sur une durée moyenne de 4 jours, sans séquelle.

Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin d/DTCa administrées auparavant, avec un risque augmenté à la suite des 4^{ème} et 5^{ème} doses.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance de REPEVAX chez 390 enfants âgés de 3 à 6 ans, comme présenté dans le tableau 1, provient de deux études cliniques :

- Dans une étude clinique, 240 enfants ont reçu une primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire administré à 3, 5 et 12 mois, sans dose additionnelle administrée dans la deuxième année de vie. Ces enfants ont reçu REPEVAX à l'âge de 5 à 6 ans.
- 150 enfants ayant reçu une primovaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux à germes entiers (sans dose additionnelle administrée dans la seconde année de vie), ont reçu REPEVAX entre 3 et 5 ans.

Dans les deux études, les taux de survenue de la plupart des symptômes généraux dans les 7 à 10 jours suivant la vaccination étaient inférieurs à 10 %. Seules de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) et de la fatigue ont été rapportées chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 6 ans. De plus, une irritabilité a été rapportée chez plus de 10 % des sujets âgés de 3 à 5 ans (voir Tableau 1).

Un gonflement sévère transitoire du bras vacciné a été rapporté chez moins de 1 % des enfants âgés de 5 à 6 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins bactériens et viraux associés. Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite, code ATC : J07CA02.

Etudes cliniques

Les réponses immunitaires obtenues chez des enfants âgés de 3 à 6 ans, les adolescents et les adultes, un mois après la vaccination avec REPEVAX, sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Réponses immunitaires obtenues 4 semaines après vaccination avec REPEVAX

Anticorps	Seuils	Enfants âgés de 3-5 ans ¹ (n = 148)	Enfants âgés de 5-6 ans ² (n = 240)	Adultes et adolescents (n = 994)
Diphtérie (SN, UI/mL)	$\geq 0,1$	100 %	99,4 %	92,8 %
Tétanos (ELISA, UI/mL ou UE/mL) ⁴	$\geq 0,1$	100 %	99,5 %	100 %
Coqueluche (ELISA, UI/mL)				
Anatoxine coquelucheuse	$\geq 5^5$	99,3 %	91,2 %	99,7 %
Hémagglutinine filamenteuse		99,3 %	99,1 %	99,9 %
Pertactine		100 %	100 %	99,6 %
Fimbriae types 2+3		100 %	99,5 %	99,8 %
IPV (SN, titre)				
Type 1		100 %	100 %	99,9 %
Type 2	$\geq 1:8$	100 %	100 %	100 %
Type 3		100 %	100 %	100 %

ELISA : dosage immuno-enzymatique (Enzyme Linked Immunoassay); UE : unité ELISA ; IPV : Virus de la poliomyélite inactivé ; UI : unités internationales ; n : nombre de participants ayant reçu REPEVAX ; SN : séroneutralisation

¹ Les études U01-Td5I-303 et U02-Td5I-402 ont été menées au Royaume-Uni chez des enfants précédemment primovaccinés avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux à germes entiers (DTwP) et poliomyélitique oral (OPV) à l'âge de 2,3 et 4 mois. L'étude U01-Td5I-303 a recruté des enfants âgés de 3 ans et demi à 5 ans. L'étude U02-Td5I-402 a recruté des enfants âgés de 3 ans à 3 ans et demi.

² L'étude Suède 5.5 a été menée en Suède chez des enfants âgés de 5 à 6 ans précédemment primovaccinés avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire (DTCa) et poliomyélitique inactivé (IPV) à l'âge de 3, 5 et 12 mois.

³ Les études TD9707 et TD9809 ont été menées au Canada. TD9707 a recruté des adolescents âgés de 11 à 17 ans et des adultes âgés de 18 à 64 ans. Étude TD9809 a recruté des adolescents âgés de 11 à 14 ans.

⁴ Les unités de tétanos différaient selon le laboratoire de test. Les résultats étaient en UI/mL pour l'étude Suède 5.5 et en UE/mL pour les autres études.

⁵ Des titres en anticorps ≥ 5 UE/mL ont été considérés comme les marqueurs possibles d'une protection vis à vis de la coqueluche par Storsaeter J. et al, Vaccine 1998;16:1907-1916

L'utilisation de REPEVAX chez les enfants âgés de 3 à 6 ans s'appuie sur des études au cours desquelles REPEVAX a été administré en tant que quatrième dose (premier rappel) de vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique. Des réponses immunitaires robustes ont été observées suite à l'administration d'une dose unique de REPEVAX chez des enfants précédemment primovaccinés avec un vaccin coquelucheux à germes entiers (DTwP) et poliomyélitique oral (OPV) (étude Royaume-Uni ; âges de 3 à 5 ans) ou avec un vaccin coquelucheux acellulaire (DTCa) et poliomyélitique inactivé (IPV) (étude suédoise; âges de 5 à 6 ans), au cours de la petite enfance.

La tolérance et l'immunogénicité de REPEVAX chez les adultes et les adolescents sont apparues comme étant comparables à celles observées avec une dose unique de rappel de vaccin dT adsorbé ou de dT Polio adsorbé contenant une quantité équivalente d'anatoxines diphtérique et tétanique et de poliovirus type 1, 2 et 3 inactivés.

La réponse plus faible obtenue vis à vis de l'anatoxine diphtérique chez les adultes reflétait probablement l'inclusion de certains sujets présentant un historique vaccinal incertain ou incomplet.

Les corrélations sérologiques avec la protection contre la coqueluche n'ont pas été établies. Se basant sur la comparaison avec des données obtenues au cours de deux essais distincts d'efficacité contre la coqueluche Sweden I entre 1992 et 1996, lors desquels la primovaccination avec un vaccin combiné diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire de Sanofi Pasteur a confirmé une efficacité protectrice de 85 % vis à vis de la coqueluche, il a été considéré que REPEVAX avait induit des réponses immunitaires protectrices chez les enfants, les adolescents et les adultes au cours des études cliniques.

Persistance d'anticorps

Des études pivotales conduites avec TRIAXIS fournissent un suivi des données sérologiques à 3, 5 et 10 ans, chez les sujets précédemment immunisés avec une seule dose de rappel de TRIAXIS. La persistance de la séroprotection contre la diphtérie et le tétanos, ainsi que la séropositivité à la coqueluche sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Persistance des taux (%) de séroprotection/séropositivité chez les enfants, adolescents et adultes à 3, 5 et 10 ans suivant une dose de TRIAXIS (composant dTca de REPEVAX) (Population PPI¹)

		<u>Enfants</u> (4-6 ans) ²	<u>Adolescents</u> (11-17 ans) ³				<u>Adultes</u> (18-64 ans) ³		
Temps depuis la dose de REPEVAX		5 ans	3 ans	5 ans	10 ans	3 ans	5 ans	10 ans	
Participants		N=128-150	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120-136	
Anticorps		Séroprotection / Séropositivité %							
Diphtérie (SN, UI/mL)	$\geq 0,1$	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6	
	$\geq 0,01$	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3	
Tétanos (ELISA, UI/mL)	$\geq 0,1$	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100	
Coqueluche (ELISA,	Sero-positivité ⁴	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8	

UE/mL)								
PT								
FHA		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100
PRN		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5

ELISA : dosage immuno-enzymatique (Enzyme Linked Immunoassay) ; UE : unité ELISA ; UI : unités internationales N = Nombre de participants avec des données disponibles; ; PPI : immunogénicité Per Protocol ; SN: séroneutralisation

¹ Participants éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un anticorps à un point dans le temps spécifique

² L'étude Td508 a été menée au Canada chez des enfants âgés de 4 à 6 ans.

³ L'étude Td506 a été menée aux États-Unis chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et des adultes âgés de 18 à 64 ans.

⁴ Pourcentage de participants avec des anticorps ≥ 5 UE/mL pour PT, ≥ 3 UE/mL pour FHA et PRN et ≥ 17 UE/mL pour FIM pour le suivi de 3 ans; ≥ 4 UE/mL pour PT, PRN et FIM, et ≥ 3 UE/mL pour FHA pour le suivi de 5 et 10 ans.

Des études de suivi conduites avec REPEVAX fournissent des données sérologiques à 1, 3, 5 et 10 ans, chez les sujets précédemment immunisés avec une seule dose de rappel de REPEVAX. La persistance de la séroprotection contre la diphtérie et le tétanos, ainsi que la séropositivité à la coqueluche et les niveaux de séroprotection d'anticorps ($\geq 1:8$ dilution) pour chaque poliovirus (type 1, 2 et 3) sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Persistance des taux (%) de séroprotection / séropositivité chez les enfants, les adolescents et les adultes à 1, 3, 5 et 10 ans après une dose de REPEVAX (Population en ITT¹)

Temps depuis la dose de REPEVAX	Enfants (3.5-5 ans) ²			Adolescents (11-17 ans) ²				Adultes (18-64 ans) ²				
	1 ans	3 ans	5 ans	1 ans	3 ans	5 ans	10 ans	1 ans	3 ans	5 ans	10 ans	
Participants	N=36-37	N=36	N=38-48	N=64	N=117	N=108	N=97-107	N=32	N=135-136	N=127	N=67-79	
Anticorps	Séroprotection / Séropositivité %											
Diphtérie (SN, UI/mL)	≥ 0.1	89,2	72,2	75,0	71,9	85,2	77,1	68,5	62,5	55,6	35,2	32,9
	≥ 0.01	100	100	100	100	99,1	96,2	99,1	90,6	91,9	79,2	84,8
Tétanos (ELISA, UI/mL)	≥ 0.1	100	100	100	100	100	100	97,2	100	97,8	98,4	93,7
Coqueluche (ELISA, UE/mL)	Sero-positivité ^{3,4}											
PT		89,2	61,1	55,3	98,4	96,6	99,1	87,6	100	97,1	97,6	91,0
FHA		100	94,4	100	100	99,1	99,1	98,1	100	100	100	100
PRN		97,3	91,7	95,7	100	99,1	100	88,8	100	99,3	98,4	93,7
FIM		100	100	95,7	98,4	98,3	98,1	100	93,8	94,1	93,7	98,7
IPV (SN, titre)	$\geq 1:8$											
Type 1		100	100	97,9	98,4	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 2		100	100	100	100	100	100	NA	100	100	100	NA
Type 3		100	97,2	95,7	98,4	100	98,2	NA	100	100	100	NA

ELISA : dosage immuno-enzymatique (Enzyme Linked Immunoassay) ; UE : unité ELISA ; IPV : Virus de la poliomyélite inactivé ; ITT : intention de traiter ; UI : unités internationales ; N : nombre de participants avec des données disponibles, NA : non analysé, SN : séroneutralisation

¹ Population en ITT : Participant éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un anticorps à un point dans le temps spécifique et à 5 ans. L'étude TD9707-LT : Participant éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un anticorps à un point dans le temps spécifique.

² L'étude U01-Td5I-303-LT a été menée au Royaume-Uni chez des enfants âgés de 3 ans et demi à 5 ans ; l'étude TD9707-LT a été menée au Canada chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et des adultes âgés de 18 à 64 ans.

³ Pour U01-Td5I-303-LT : Pourcentage de participants avec des anticorps ≥ 5 UE/mL pour PT, ≥ 3 UE/mL pour FHA et ≥ 4 pour PRN et pour FIM pour le suivi de 1 an ; ≥ 4 UE/mL pour PT, FIM et PRN, et ≥ 3 UE/mL pour FHA pour le suivi de 3 ans et 5 ans.

⁴ Pour TD9707-LT : Pourcentage de participants avec des anticorps ≥ 5 UE/mL pour PT, ≥ 3 UE/mL pour FHA et PRN, ≥ 17 UE/mL pour FIM à tout point dans le temps sauf à 10 ans, ≥ 4 UE/mL pour PT, FIM et ≥ 3 UE/mL pour FHA pour le suivi de 10 ans.

Immunogénicité suivant le rappel de vaccination

L'immunogénicité de TRIAXIS suivant le rappel de vaccination a été évaluée 10 ans après une dose précédente de TRIAXIS ou REPEVAX. Un mois après la vaccination, $\geq 98,5$ % des participants de l'étude ont atteint des taux séroprotecteurs d'anticorps ($\geq 0,1$ UI/mL) pour la diphtérie et le tétanos, et ≥ 84 % ont eu des réponses à la piqure de rappel pour les antigènes coquelucheux. (Une réponse au rappel coquelucheux a été définie par une concentration d'anticorps post-vaccinale ≥ 4 fois le LIDQ (limite inférieure de quantification) si le taux de pré-vaccination était $<$ à LIDQ ; ≥ 4 fois le taux de pré-vaccination s'il était \geq à LIDQ mais $<$ à 4 fois LIDQ ; ou ≥ 2 fois le niveau de pré-vaccination s'il était ≥ 4 fois le LIDQ).

Basé sur les données du suivi sérologique et de la vaccination de rappel, REPEVAX peut être utilisé à la place d'un vaccin dT ou d'un vaccin dT-polio inactivé pour stimuler l'immunité contre la coqueluche en complément de la diphtérie, du tétanos et de la polio.

Immunogénicité chez les sujets naïfs

Après l'administration d'une dose de REPEVAX à 330 adultes ≥ 40 ans qui n'avaient pas reçu de vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos dans les 20 dernières années :

- $\geq 95,8$ % des adultes étaient séropositifs (≥ 5 UI/mL) pour les anticorps dirigés contre tous les antigènes pertussiques contenus dans le vaccin
- 82,4 % et 92,7 % étaient séroprotégés vis-à-vis de la diphtérie à des seuils de $\geq 0,1$ et $\geq 0,01$ UI/mL respectivement,
- 98,5 % et 99,7 % étaient séroprotégés vis-à-vis du tétanos à des seuils de $\geq 0,1$ et $\geq 0,01$ UI/mL respectivement,
- et $\geq 98,8$ % étaient séroprotégés vis-à-vis de la polio (types 1, 2 et 3) à des seuils de \geq dilution 1:8.

Après l'administration de deux doses supplémentaires de vaccin diphtérie-tétanos-polio à 316 sujets, 1 et 6 mois après la première dose, les taux de séroprotection vis-à-vis de la diphtérie étaient de 94,6 % et 100 % ($\geq 0,1$ et $\geq 0,01$ UI/mL, respectivement), vis-à-vis du tétanos de 100 % ($\geq 0,1$ UI/mL), et vis-à-vis de la polio (types 1, 2 et 3) de 100 % (\geq dilution 1:8) (voir Tableau 4).

Tableau 5 : Statut immunitaire sérologique (taux de séroprotection / séroréponse et MGC/MGT) avant vaccination et après chaque dose d'un schéma de vaccination avec 3 doses comprenant REPEVAX (dose 1) suivi de 2 doses de REVAXIS, 1 et 6 mois plus tard (dose 2 et 3) chez les sujets vaccinés selon le protocole (FAS)

Antigène	Critère	Pré-vaccination	Post-dose 1 REPEVAX	Post-dose 2 REVAXIS	Post-dose 3 REVAXIS
		N=330	N=330	N=325	N=316
Diphtérie (SN, UI/mL)	MGC	0,059	0,813	1,373	1,489
	IC 95 %	[0,046;0,077]	[0,624;1,059]	[1,100;1,715]	[1,262;1,757]
	$\geq 0,1$	44,5 %	82,4 %	90,5 %	94,6 %
	IC 95 %	[39,1;50,1]	[77,9;86,4]	[86,7;93,4]	[91,5;96,8]
	$\geq 0,01$	72,4 %	92,7 %	96,0 %	100 %
	IC 95 %	[67,3;77,2]	[89,4;95,3]	[93,3;97,9]	[98,8;100]
Tétanos (ELISA, UI/mL)	MGC	0,48	6,82	7,60	5,46
	IC 95 %	[0,39;0,60]	[5,92;7,87]	[6,77;8,52]	[5,01;5,96]

	≥ 0,1 IC 95 %	81,2 % [76,6;85,3]	98,5 % [96,5;99,5]	100 % [98,9;100]	100 % [98,8;100]
	≥ 0,01 IC 95 %	92,4 % [89,0;95,0]	99,7 % [98,3;100]	100 % [98,9;100]	100 % [98,8;100]
Poliomyélite (SN, 1/dil)					
Type 1	MGT IC 95 %	162,6 [133,6;198,0]	2869,0 [2432,9;3383,4]	2320,2 [2010,9;2677,0]	1601,9 [1425,4;1800,3]
	≥ 8 IC 95 %	93,3 % [90,1;95,8]	99,4 % [97,8;99,9]	100 % [98,9;100]	100 % [98,8;100]
Type 2	MGT IC 95 %	164,5 [137,6;196,8]	3829,7 [3258,5;4501,1]	3256,0 [2818,2;3761,7]	2107,2 [1855,7;2392,8]
	≥ 8 IC 95 %	95,5 % [92,6;97,4]	100 % [98,9;100]	100 % [98,9;100]	100 % [98,8;100]
Type 3	MGT IC 95 %	69,0 [56,9;83,6]	5011,4 [4177,4;6012,0]	3615,6 [3100,5;4216,4]	2125,8 [1875,5;2409,6]
	≥ 8 IC 95 %	89,1 % [85,2;92,2]	98,8 % [96,9;99,7]	99,7 % [98,3;100]	100 % [98,8;100]
Coqueluche (ELISA, UE/mL)					
PT	MGC IC 95 %	7,7 [6,8;8,7]	41,3 [36,7;46,5]		
	≥ 5 IC 95 %	-	96,3 % [93,6;98,1]	-	-
FHA	MGC IC 95 %	28,5 [25,5;31,8]	186,7 [169,6;205,6]		
	≥ 5 IC 95 %	-	100 % [98,9;100]	-	-
PRN	MGC IC 95 %	7,7 [6,7;8,9]	328,6 [273,0;395,6]		
	≥ 5 IC 95 %	-	96,4 % [97,8;99,9]	-	-
FIM	MGC IC 95 %	6,1 [5,2;7,1]	149,6 [123,6;181,0]		
	≥ 5 IC 95 %	-	95,8 % [93,0;97,7]	-	-

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

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

Immunogénicité chez les femmes enceintes

Les réponses en anticorps anticoquelucheux chez les femmes enceintes sont généralement similaires à celles chez les femmes non enceintes. La vaccination au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse est optimale pour le transfert d'anticorps au fœtus en développement.

Immunogénicité contre la coqueluche chez les nourrissons (âgés de moins de 3 mois) nés de femmes vaccinées pendant la grossesse

Les données de 2 essais contrôlés randomisés publiés démontrent des concentrations d'anticorps anticoquelucheux plus élevées à la naissance et à l'âge de 2 mois (c'est-à-dire avant le début de leur primovaccination) chez les nourrissons nés de femmes vaccinées avec TRIAXIS pendant la grossesse par rapport aux nourrissons nés de femmes non vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse.

Au cours de la première étude, 33 femmes enceintes ont reçu TRIAXIS et 15 ont reçu un placebo entre 30 et 32 semaines de grossesse. Les moyennes géométriques des concentrations (MGC) en UE/mL pour les anticorps anticoquelucheux dirigés contre les antigènes PT, FHA, PRN et FIM chez les nourrissons nés des femmes vaccinées étaient respectivement de 68,8, 234,2, 226,8 et 1867,0 à la naissance et 20,6, 99,1, 75,7 et 510,4 à l'âge de 2 mois. Chez les nourrissons du groupe contrôle, les MGCs correspondantes étaient de 14,0, 25,1, 14,4 et 48,5 à la naissance, et de 5,3, 6,6, 5,2 et 12,0 à l'âge de 2 mois. Les rapports MGCs (TRIAxis / groupe contrôle) étaient de 4,9, 9,3, 15,8 et 38,5 à la naissance, et de 3,9, 15,0, 14,6 et 42,5 à l'âge de 2 mois.

Au cours de la deuxième étude, 134 femmes enceintes ont reçu TRIAXIS et 138 ont reçu un vaccin contrôle contre le tétanos et la diphtérie à un âge gestationnel moyen de 34,5 semaines. Les MGCs (EU/mL) des anticorps anticoquelucheux dirigés contre les antigènes PT, FHA, PRN et FIM chez les nourrissons nés de femmes vaccinées étaient respectivement de 54,2, 184,2, 294,1 et 939,6 à la naissance, et de 14,1, 51,0, 76,8, et 220,0 à l'âge 2 mois. Chez les nourrissons du groupe contrôle, les MGCs correspondantes étaient de 9,5, 21,4, 11,2 et 31,5 à la naissance, et de 3,6, 6,1, 4,4 et 9,0 à l'âge 2 mois. Les rapports MGCs (TRIAxis / groupe contrôle) étaient de 5,7, 8,6, 26,3 et 29,8 à la naissance et de 3,9, 8,4, 17,5 et 24,4 à l'âge 2 mois.

Ces concentrations d'anticorps plus élevées devraient fournir une immunité passive contre la coqueluche pour le nourrisson pendant les 2 à 3 premiers mois de vie, comme l'ont montré les études observationnelles d'efficacité.

Immunogénicité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de femmes vaccinées pendant la grossesse

Pour les nourrissons nés de femmes vaccinées avec REPEVAX ou TRIAXIS pendant la grossesse, l'immunogénicité de la vaccination systématique des nourrissons a été évaluée au cours de plusieurs études publiées. Les données sur la réponse du nourrisson aux antigènes pertussiques et non pertussiques ont été évaluées au cours de la première année de vie.

La présence des anticorps maternels après la vaccination avec REPEVAX ou TRIAXIS pendant la grossesse peuvent être associés à une atténuation de la réponse immunitaire chez le nourrisson à l'issue d'une immunisation active contre la coqueluche. Sur la base des études épidémiologiques actuelles, cette atténuation peut ne pas avoir de pertinence clinique.

Les données de plusieurs études n'ont montré aucune atténuation cliniquement pertinente de la vaccination pendant la grossesse avec REPEVAX ou TRIAXIS les réponses des nourrissons ou des jeunes enfants à la diphtérie, au tétanos, à *Haemophilus influenzae* de type b, au poliovirus inactivé ou aux antigènes pneumococques.

Efficacité contre la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées pendant la grossesse

L'efficacité du vaccin au cours des 2-3 premiers mois de vie chez les nourrissons nés de femmes vaccinées contre la coqueluche au cours du troisième trimestre de la grossesse a été évaluée dans 3 études observationnelles. L'efficacité globale est > 90 %.

Tableau 6 : Efficacité vaccinale (EV) contre la coqueluche chez des nourrissons nés de mères vaccinées au cours de la grossesse avec TRIAXIS ou REPEVAX dans 3 études rétrospectives.

Pays	Vaccin	EV (95 % IC)	Méthode d'estimation de la EV	Durée de suivi du nourrisson
Royaume-Uni	REPEVAX	93 % (81 ; 97)	Etude cas-témoins apparié	2 mois
Etats Unis d'Amérique	TRIAxis*	91,4 % (19,5 ; 99,1)	Modèle de régression de cohorte	2 mois
Royaume-Uni	REPEVAX	93 % (89 ; 95)	Méthode du screening	3 mois

* Environ 99 % des femmes ont été vaccinées avec TRIAXIS

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, en se basant sur des études conventionnelles de toxicité à des doses répétées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phénoxyéthanol

Ethanol

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant voir rubrique 2.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec aucun autre vaccin ni avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Ne pas congeler. Jeter le vaccin si celui-ci a été congelé.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, REPEVAX doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée et avec un protège-embout (élastomère synthétique : isoprène-bromobutyle) ; boîte de 1, 10 ou 20.

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un protège-embout (élastomère synthétique : isoprène-bromobutyle) avec 1 à 2 aiguilles séparées ; boîte de 1 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'emploi

Tout produit parentéral doit être inspecté visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou le changement de coloration avant son administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

L'aspect normal du vaccin est une suspension uniforme trouble blanchâtre qui peut sédimenter durant la conservation. Bien agiter la seringue préremplie pour obtenir une suspension homogène avant l'administration du vaccin.

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue préremplie puis tournée à 90 degrés.

Elimination

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

Les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées.

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

SANOFI PASTEUR EUROPE
14 ESPACE HENRY VALLÉE
69007 LYON

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

- 34009 359-642 4 3 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille et avec un capuchon tip-cap ; boîte de 1.
- 34009 359 643 0 4 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille et avec un capuchon tip-cap ; boîte de 10.
- 34009 359 644 7 2 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille et avec un capuchon tip-cap ; boîte de 20.
- 34009 368 737 4 2 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap avec une aiguille séparée ; boîte de 1.
- 34009 368 738 0 3 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap avec une aiguille séparée ; boîte de 10.
- 34009 368 739 7 1 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap avec deux aiguilles séparées ; boîte de 1.
- 34009 368 740 5 3 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap avec deux aiguilles séparées ; boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 04 Octobre 2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21 septembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.