

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Vaccin Diphtérique et Tétanique adsorbé

Que contient cette notice :

1. INDICATIONS

2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2.1 Posologie

2.2 Mode d'administration

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

4. CONTRE-INDICATIONS

5. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

5.1 Prise en charge des réactions allergiques aiguës

5.2 Syndrome de Guillain Barré et neuropathie du plexus brachial

5.3. Limites d'efficacité du vaccin

5.4. Altération de l'immunocompétence

5.5. Apnée chez les enfants prématurés

5.6 Syncope

6. EFFETS INDESIRABLES

6.1. Essais cliniques

6.2 Expérience après la mise sur le marché

7. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

7.1. Utilisation avec d'autres vaccins

7.2 Utilisation avec des immunoglobulines

7.3 Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs

8. UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIERES

8.1. Grossesse

8.2 Usage pédiatrique

9. DESCRIPTION

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

11. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagénèse, diminution de la fertilité

12. ÉTUDES CLINIQUES

13. REFERENCES

14. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR / PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

15. CONSEILS POUR LE PATIENT

1. INDICATIONS

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé est un vaccin indiqué pour l'immunisation active contre la diphtérie et le tétanos, entre l'âge de 6 semaines et de 6 ans (avant le 7ème anniversaire de l'enfant).

Les recommandations vaccinales préconisent d'utiliser chez l'enfant de 6 semaines à 6 ans des vaccins combinés contenant la valence coquelucheuse. Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé ne devrait être utilisé qu'en cas de contre-indication à la valence coquelucheuse.

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé ne doit pas être utilisé en post-exposition pour le traitement de la diphtérie ou du tétanos.

2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire uniquement.

2.1 Posologie

Se conformer aux recommandations du calendrier vaccinal national en vigueur pour ce qui concerne la vaccination diphtérique et tétanique

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé peut être utilisé pour les injections à 2, 4, 6, 15-18 mois, et 4-6 ans. La 1ère dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.

2.2 Mode d'administration

Les produits injectables doivent être inspectés visuellement avant utilisation pour vérifier l'absence de particule ou de décoloration, lorsque le contenant le permet. Dans de tels cas, le produit ne doit pas être utilisé.

Après avoir retiré le capuchon amovible "flip-off", nettoyer le bouchon du flacon avec un antiseptique approprié. Ne pas retirer le bouchon en caoutchouc ou le joint en métal qui le maintient.

Avant utilisation, agiter le flacon pour obtenir une suspension blanche et trouble uniforme.

En utilisant une aiguille et une seringue stérile et avec une méthode aseptique, prélever une dose de 0,5 ml de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé et l'administrer par voie intramusculaire.

Une nouvelle aiguille et une nouvelle seringue doivent être utilisées pour chaque injection.

Il n'est pas nécessaire de changer d'aiguille entre le prélèvement et l'injection du vaccin, sauf si elle a été endommagée ou contaminée.

Chez les enfants de moins de 1 an, le site d'injection préconisé est la région antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants plus âgés, le muscle deltoïde est généralement la zone appropriée.

Le vaccin ne doit pas être injecté dans la fesse ou dans des zones pouvant être le siège d'un tronc nerveux.

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé ne doit pas être mélangé ou servir à reconstituer d'autres vaccins.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé est une suspension pour injection en flacon unidosé de 0,5 ml.

4. CONTRE-INDICATIONS

Une réaction allergique grave (telle qu'une anaphylaxie) après une injection précédente du même vaccin ou d'un autre vaccin contenant les valences tétanique ou diphtérique ou tout autre composant du vaccin est une contre-indication à l'administration de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé (voir section 9).

La vaccination doit être reportée en cas de fièvre ou de maladie aiguë.

5. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

5.1 Prise en charge des réactions allergiques aiguës

Une injection d'adrénaline (1/1000) ou tout autre produit approprié doit être disponible immédiatement dans le cas où se produirait une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë.

5.2 Syndrome de Guillain Barré et neuropathie du plexus brachial

Une revue de la littérature par l'IOM (Institute of Medicine – USA) a montré une relation causale entre la toxine tétanique et la neuropathie du plexus brachial et le syndrome de Guillain-Barré.

Si un syndrome de Guillain-Barré est apparu dans les 6 semaines précédant l'injection du vaccin contenant la valence tétanique, le risque d'un syndrome de Guillain-Barré peut être augmenté en cas d'administration du Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé.

5.3. Limites d'efficacité du vaccin

Il est possible que Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé ne protège pas tous les individus.

5.4. Altération de l'immunocompétence

Si Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé est administré à des personnes immunodéprimées, y compris des personnes sous traitement immunosuppresseur, la réponse attendue pourrait ne pas être obtenue. (Voir 7.3 Traitements immunosuppresseurs)

5.5. Apnée chez les enfants prématurés

Des épisodes d'apnée à la suite d'une injection intramusculaire de vaccin ont été observés chez des enfants nés prématurément. La décision de la date d'administration du vaccin chez un enfant né prématurément doit être basée sur l'analyse de son état médical et une évaluation de la balance bénéfice/risque de la vaccination.

5.6 Syncope

Des épisodes de syncope (évanouissement) ont été rapportés après une vaccination avec Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé. Des mesures de prévention doivent être mises en place pour éviter au sujet de se blesser en cas de chute consécutive à la syncope et pour la gestion des syncopes.

6. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) sont les pleurs, la fièvre, et la perte d'appétit.

6.1. Essais cliniques

Les essais cliniques des différents vaccins étant conduits avec des conditions variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques pour un vaccin donné ne peuvent pas être comparés directement avec ceux d'un autre vaccin, et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

Les informations rapportées dans les essais cliniques peuvent néanmoins fournir une base pour identifier les effets indésirables pouvant être reliés au vaccin et permettre d'estimer le taux approximatif de ces effets indésirables.

Dans un essai clinique à Baltimore, 163 nourrissons ont reçu Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Les résultats de cet essai sont présentés dans le tableau 1

Tableau 1 : Pourcentage d'enfants présentant une réaction locale ou systémique 24 heures après immunisation

	Baltimore* (N = 163)		
	Dose 1 % (n = 155)	Dose 2 % (n = 145)	Dose 3 % (n = 136)
Effets systémiques			
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0,7	0,8	6,6
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	0	0	0
Pleurs	13,6	15,2	13,0
Perte d'appétit	3,9	6,2	2,9
Réactions au site d'injection			
Rougeur $\geq 2,5$ cm	0,7	0	3,6
Douleur légère	2,6	2,8	2,2
Douleur modérée	0,7	1,4	0
Induration $\geq 2,5$ cm	1,3	1,4	3,6

* un total de 163 nourrissons a reçu un des 3 lots de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et un vaccin coquelucheux acellulaire à 3, 5 et 7 mois. Un groupe contrôle (N=85) a reçu Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé concomitamment à un vaccin coquelucheux acellulaire (en des sites d'injection séparés) à 2, 4 et 6 mois, et un placebo à 3, 5 et 7 mois (données non présentées ici).

Un second groupe contrôle (N=85) a reçu un vaccin DT coqueluche à germe entier à 2, 4 et 6 mois, et un placebo à 3, 5 et 7 mois (données non présentées ici).

Deux essais cliniques ont été conduits au Canada. Dans le 1er essai clinique, 52 enfants âgés de 17 à 22 mois qui avaient précédemment reçu 3 doses de vaccin DT coqueluche à germe entier, ont reçu Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé concomitamment soit à un vaccin coqueluche acellulaire (n=25) soit à un vaccin coqueluche à germe entier (n=27) (en des sites d'injection séparés). La seule réaction locale rapportée était une légère douleur au site d'injection du Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé chez 11% des enfants.

Dans un second essai clinique conduit au Canada, 99 enfants âgés de 4 à 6 ans ont reçu une dose (5ème dose "pré-scolaire") de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé dans un bras et un vaccin coqueluche à germe entier dans l'autre bras. Les réactions locales suivantes ont été rapportées au site d'injection du vaccin diphtérique et tétanique adsorbé :

- Rougeur ≥ 50 mm : 9%,
- Gonflement > 50 mm : 51%,
- sensibilité, modérée ou sévère : 17%,
- Douleur du bras gênant la mobilité : 9%. (2)

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé évalué dans les essais cliniques contenait du thiomersal.

6.2 Expérience après la mise sur le marché

Les événements indésirables suivants ont été spontanément rapportés durant la commercialisation du Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé contenant du thiomersal.

Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination.

Les événements indésirables suivants ont été inclus sur la base de la gravité, de la fréquence de notification ou du lien causal avec Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- lymphadénopathie

Affections gastro-intestinales :

- nausée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- inflammation au site d'injection
- hypersensibilité au site d'injection
- douleur

Affections du système nerveux :

- convulsions
- somnolence
- syncope
- maux de tête

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- rash
- urticaire

Affections cardiovasculaires :

- pâleur

7. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

7.1. Utilisation avec d'autres vaccins

Il n'y a pas de données de tolérance et d'immunogénicité sur l'administration concomitante de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé avec d'autres vaccins.

7.2 Utilisation avec des immunoglobulines

Si une protection passive contre le tétanos est requise, des immunoglobulines humaines peuvent être administrées (conformément au RCP du produit utilisé), concomitamment à Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé, en des sites d'injection séparés et en utilisant une seringue et une aiguille différentes.

7.3 Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs, y compris l'irradiation, les antimétabolites, les agents alkylants, les médicaments cytotoxiques et les corticostéroïdes (utilisés à des doses supérieures aux doses physiologiques), peuvent réduire la réponse immunitaire à Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé (voir section 5.4).

8. UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIERES

8.1. Grossesse

Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé. Il n'existe par ailleurs pas de données concernant un potentiel effet délétère sur le fœtus lors de l'administration à une femme enceinte, ni sur la fertilité.

8.2 Usage pédiatrique

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé n'est pas indiqué chez le nourrisson de moins de 6 semaines ou chez l'enfant de plus de 7 ans.

Il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance avec Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé dans ces groupes d'âge.

9. DESCRIPTION

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé est une suspension stérile, trouble, blanche et uniforme d'anatoxine diphtérique et d'anatoxine tétanique adsorbées sur phosphate d'aluminium et en suspension dans une solution isotonique de chlorure de sodium pour injection intramusculaire.

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé ne contient pas de conservateur.

Chaque dose de 0,5 ml contient 25 Lf d'anatoxine diphtérique et 5 Lf d'anatoxine tétanique.

Les autres composants pour une dose de 0,5 ml sont :

1,5 mg de phosphate d'aluminium et < 100 microgrammes de formaldéhyde.

L'anatoxine diphtérique est préparée à partir d'une toxine produite à partir d'une souche de *Corynebacterium diphtheriae* dans un milieu de culture immergé aéré.

La toxine est purifiée par précipitation, convertie en anatoxine par addition de formaldéhyde et concentrée par ultrafiltration. Le milieu de culture contient de la caséine dégradée par la trypsine, avec de la cystine, du maltose, de l'uracile, des sels inorganiques et des vitamines.

L'anatoxine tétanique est préparée à partir d'une souche de *Clostridium tetani*. La toxine est convertie en anatoxine par addition de formaldéhyde, concentrée puis purifiée. Le milieu de culture contient de la caséine dégradée par la trypsine, avec de la cystine, du dextrose, de l'uracile, des sels inorganiques et des vitamines.

Lors des tests sur cochon d'inde, les valences diphtérique et tétanique induisent un minimum de 2 unités neutralisantes/ml de sérum.

Le bouchon du flacon n'est pas fabriqué avec du caoutchouc naturel.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La diphtérie est une maladie aiguë provoquée par une toxine produite par des souches toxigènes de *C. diphtheriae*.

La protection contre la maladie est acquise par la production d'anticorps neutralisant la toxine diphtérique. Un taux de 0,01 UI/ml (Unités internationales/ml) est considéré comme un niveau conférant un certain degré de protection et un taux d'au moins 0,1 UI/ml est généralement considéré comme le seuil protecteur. (3) (4)

Le tétanos est une maladie aiguë causée par une neurotoxine très puissante produite par *C. tetani*. La protection contre la maladie est acquise par la production d'anticorps neutralisant la toxine tétanique. Un taux de 0,01 UI/ml, mesuré par test de neutralisation est considéré comme le seuil protecteur. (3) (5)

11. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Carcinogénèse, mutagénèse, diminution de la fertilité

Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé n'a pas été évalué pour son potentiel carcinogène, mutagène, ou sur l'altération de la fertilité.

12. ÉTUDES CLINIQUES

Dans une étude clinique menée à Baltimore, MD, des nourrissons ont reçu 0,5 ml de l'un des trois lots de Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé (formulation qui contenait du thiomersal), à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Le vaccin antipoliomyélitique oral (qui n'est plus agréé

aux États-Unis) a été administré de façon concomitante avec le vaccin diphtérique et tétanique adsorbé à l'âge de 2 et 4 mois. Les niveaux d'anticorps antidiphtériques et antitétaniques ont été évalués à 8 mois (voir le tableau 2). Des taux protecteurs d'anticorps diphtérique ($\geq 0,01$ UI / ml) et tétanique ($\geq 0,01$ UI / ml) ont été détectés chez 99% et 100%, respectivement, des vaccinés après trois doses.

Les moyennes géométriques des titres (GMT) pour les anticorps antidiphtériques et antitétaniques chez les sujets ayant reçu les trois lots d'anatoxines diphtériques et tétaniques adsorbées n'étaient pas

significativement différentes, allant de 0,25 à 0,35 UI/ml pour les anticorps antidiphtériques, et de 0,75 à 0,80 UI/ml pour les anticorps antitétaniques après la troisième dose.

Dans un quatrième groupe de 75 nourrissons ayant reçu un vaccin anticoquelucheux acellulaire expérimental concomitamment à Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé mais à des sites d'injection différents et avec des aiguilles et des seringues séparées, les niveaux d'anticorps antitétaniques et antidiphtériques se sont développés chez 100% des sujets.

Tableau 2 : Pourcentage d'enfants protégés après administration Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé

	Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé Post Dose 3
Anticorps antidiphtérique $\geq 0,01$ IU/mL	99% (135/136)
Anticorps antitétanique $\geq 0,01$ UI / ml	100% (137/137)

13. REFERENCES

1. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Institute of Medicine. 1994.
2. Scheifele D, et al. Role of whole-cell pertussis vaccine in severe local reactions to the preschool (fifth) dose of diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. Can Med Assoc Journal 1994;150(1).
3. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Biological products; bacterial vaccines and toxoids; implementation of efficacy review; proposed rule. Federal Register 1985;50(240):51002-117.

4. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008. p. 139-56.
5. Wassilak SGF, et al. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2008. p. 805-39.

14. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR / PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Seringue de 0,5 ml

Le bouchon du flacon ne contient pas de caoutchouc naturel..

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C)

Ne pas congeler. Ne pas utiliser le produit si il a été exposé à une congélation.

A utiliser avant la date de péremption

15. CONSEILS POUR LE PATIENT

Information à donner au patient/aux parents de l'enfant :

Il est important de respecter un schéma vaccinal complet afin d'obtenir une protection optimale contre la diphtérie et le tétanos.

Les effets indésirables fréquents sont à type de rougeur au site d'injection, gonflement et sensibilité au site d'injection, pleurs et perte d'appétit.

D'autres événements indésirables peuvent survenir.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Fabriqué par :

Sanofi Pasteur Limited

Toronto Ontario Canada