

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Triaxis, suspension injectable en seringue préremplie.  
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire) (adsorbé, contenu réduit en antigène(s))

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient:

Anatoxine diphtérique	supérieure ou égale à 2 UI* (2 Lf)
Anatoxine tétanique	supérieure ou égale à 20 UI* (5 Lf)
Antigènes coquelucheux	
Anatoxine coquelucheuse	2,5 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	5 microgrammes
Pertactine	3 microgrammes
Fimbriae de types 2 et 3	5 microgrammes
Adsorbés sur phosphate d'aluminium	1,5 mg (0,33 mg Al <sup>3+</sup> )

\* Limite inférieure de confiance (p = 0,95) de l'activité mesurée selon l'essai décrit dans la Pharmacopée Européenne.

Ce vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde et de glutaraldéhyde 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.

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

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Triaxis (Tdap) est indiqué pour :

L'immunisation active contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche chez les personnes à partir de l'âge de 4 ans en rappel après primovaccination.

Protection passive contre la coqueluche chez les nourrissons après vaccination de la mère pendant la grossesse (voir rubriques 4.2, 4.6 et 5.1).

L'utilisation de Triaxis doit être décidée sur la base des 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 dont le statut vaccinal diphtérique ou tétanique est inconnu ou incomplet, une dose de Triaxis peut être administré dans le cadre d'un protocole de vaccination dans le but de protéger contre la coqueluche et, dans la plupart des cas, également contre le tétanos et la diphtérie. Une dose supplémentaire de vaccin contenant des valences diphtérique et tétanique (dT) peut être administrée un mois plus tard, suivie d'une 3<sup>e</sup> dose de vaccin contenant une valence diphtérique ou des valences dT 6 mois après la première dose afin d'optimiser la protection contre les maladies (voir rubrique 5.1). Le nombre et le schéma des doses de rattrapage doivent être déterminées conformément aux recommandations locales.

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

**Triaxis peut être utilisé dans la prise en charge des lésions exposées au tétanos avec ou sans administration concomitante d'immunoglobulines tétaniques selon les recommandations officielles.**

**Triaxis peut être administré aux femmes enceintes pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse pour une protection passive des nourrissons contre la coqueluche (voir rubriques 4.1, 4.6 et 5.1).**

### Mode d'administration

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

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

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

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## 4.3. Contre-indications

Triaxis ne doit pas être administré aux personnes ayant une hypersensibilité connue

- aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos 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 ou glutaraldéhyde), qui peut être présent à l'état de traces indétectables.

Triaxis ne doit pas être administré chez les personnes ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant une précédente vaccination par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de Triaxis doit être différée chez les personnes souffrant de maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Triaxis ne doit pas être utilisé en primovaccination.

Il convient de respecter de manière générale les recommandations officielles en ce qui concerne l'intervalle entre une dose de rappel de Triaxis et les doses de rappel antérieures de vaccins diphtériques et/ou tétaniques. Des données cliniques ont montré qu'il n'existait aucune différence significative sur le plan clinique au niveau de l'incidence de réactions indésirables, que le vaccin de rappel tétanique, diphtérique et coquelucheux ait été administré dès 4 semaines ou au moins 5 ans après l'injection d'une dose de vaccin tétanique ou diphtérique antérieure.

##### Avant l'immunisation

La vaccination doit être précédée d'une étude de l'historique médical du patient (en particulier les vaccinations antérieures et les événements indésirables possibles). Chez les personnes ayant présenté des réactions sévères ou graves survenues dans les 48 heures qui ont suivi l'injection antérieure d'un vaccin contenant des composants similaires, l'administration de Triaxis doit être soigneusement évaluée.

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 survenait dans les 6 semaines de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision d'administrer un vaccin contenant l'anatoxine tétanique, Triaxis inclus, doit être basée sur l'évaluation rigoureuse des bénéfices potentiels et des risques possibles.

Triaxis ne doit pas être administré aux personnes atteintes de troubles neurologiques progressifs, d'épilepsie non contrôlée ou d'encéphalopathie progressive tant qu'un schéma thérapeutique n'a pas été établi et que leur état ne s'est pas stabilisé.

L'immunogénicité du vaccin peut être réduite en cas de traitement immunosuppresseur ou immunodéficiences. Il est recommandé de différer la vaccination jusqu'à la fin de la maladie ou du traitement dans la mesure du possible. Néanmoins, la vaccination des personnes infectées par le VIH ou des personnes atteintes d'immunodéficiences chroniques telles que le SIDA, est recommandée même si la réponse en anticorps risque d'être limitée.

##### Précautions d'administration

Ne pas administrer par voie intravasculaire ou intradermique.

Les injections intramusculaires doivent être effectuées avec précaution chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou souffrant de troubles de la coagulation en raison du risque d'hémorragie. Dans ce cas, l'administration de Triaxis par injection sous-cutanée profonde peut être envisagée bien que le risque de réactions locales soit accru.

Une syncope (évanouissement) peut survenir à l'occasion de, voire même avant, l'administration de vaccins injectables, y compris Triaxis. Des procédures doivent être instaurées afin d'éviter des lésions liées aux chutes et de prendre en charge les réactions de syncope.

Les tip-caps (protège-embouts) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel de latex qui pourrait provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

#### Autres considérations

Comme tout vaccin, la vaccination avec Triaxis peut ne pas protéger 100% des personnes vaccinées.

Un nodule persistant au site d'injection peut apparaître avec tous les vaccins adsorbés en particulier si ceux-ci sont administrés dans les couches superficielles des tissus sous-cutanés.

#### Traçabilité

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

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

Basé sur les résultats d'études cliniques d'utilisation concomitante, Triaxis peut être administré en même temps que l'un des vaccins suivants : le vaccin contre la grippe, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin inactivé ou oral contre la poliomyélite et le vaccin recombinant contre le papillomavirus humain (voir rubrique 4.8) selon les recommandations locales.

Des membres différents doivent être utilisés comme site d'injection lors de vaccinations parentérales concomitantes. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec d'autres vaccins, produits biologiques ou médicaments. Toutefois, conformément aux directives de vaccination communément acceptées, étant donné que Triaxis est un produit inactivé, il peut être administré en même temps que d'autres vaccins ou immunoglobulines à un site d'injection différent.

En cas de traitement immunosuppresseur, veuillez vous référer à la rubrique 4.4.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Triaxis peut être utilisé pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse, conformément aux recommandations officielles (voir rubrique 4.2).

Les données de sécurité provenant de 4 essais contrôlés randomisés (310 issues de grossesse), de 1 étude prospective d'observation (546 issues de grossesse), de 5 études rétrospectives d'observation (124 810 issues de grossesse) et de la surveillance passive de femmes ayant reçu Triaxis ou Triaxis Polio (dTpa-IPV ; contenant les mêmes quantités d'antigène tétanique, diphtérique et coquelucheux que Triaxis) pendant le deuxième ou le troisième trimestre n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nourrisson. Comme pour tout vaccin inactivé, la vaccination par Triaxis à n'importe quel trimestre de grossesse ne devrait pas nuire au fœtus.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement postnatal.

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 la rubrique 5.1.

### Allaitement

Il n'est pas connu que les substances actives contenues dans Triaxis soient excrétées dans le lait humain, mais des anticorps contre les antigènes du vaccin seraient transmis aux lapereaux non encore sevrés. Deux études de développement réalisées sur des lapins n'ont pas révélés d'effets nocifs des anticorps maternels induits par le vaccin sur le développement postnatal de la progéniture.

L'effet sur les enfants allaités lors de l'administration de Triaxis à leur mère n'a toutefois pas été étudié. Comme Triaxis est inactivé, tout risque pour l'enfant est improbable. Les risques et les bénéfices de la vaccination doivent être évalués avant de décider de vacciner une femme qui allaite.

### Fertilité

Triaxis n'a pas été évalué dans des études sur la fertilité.

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

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

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Lors d'essais cliniques, Triaxis a été administré à 4 546 personnes, dont 298 enfants (âgés de 4 à 6 ans), 1 313 adolescents (âgés de 11 à 17 ans) et 2 935 adultes (âgés de 18 à 64 ans). Les réactions les plus fréquemment rapportées à la suite de la vaccination incluent des réactions locales au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) qui surviennent chez 21% - 78% des personnes vaccinées, des maux de tête et une fatigue qui surviennent chez 16% - 44% des personnes vaccinées. Ces signes et symptômes étaient généralement d'intensité légère et apparaissaient dans les 48 heures suivant la vaccination. Ceux-ci ont tous disparu sans séquelles.

Au cours d'une étude clinique, une analyse de sécurité a été réalisée chez 1 042 adolescents en bonne santé, filles et garçons, âgés de 10 à 17 ans. Ils avaient reçu un vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain de type 6/11/16/18 (Gardasil) en même temps qu'une dose de Triaxis et une dose de vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque de sérogroupe A, C, Y et W135. Le profil de tolérance dans le groupe d'administration concomitante était similaire à celui observé dans le groupe d'administration non concomitante. Dans le groupe d'administration concomitante, on a observé une fréquence plus élevée de gonflement au site d'injection du Gardasil, de formation d'ecchymoses et de douleur aux sites d'injection du Triaxis. Les différences observées entre les groupes d'administration concomitante et non concomitante étaient inférieures à 7% et, chez la majorité des sujets, les effets indésirables rapportés étaient d'intensité légère à modérée.

##### Liste des réactions indésirables présentée sous forme de tableau

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

Très fréquent  $(\geq 1/10)$

Fréquent	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Peu fréquent	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Très rare	( $< 1/10.000$ )
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Le Tableau 1 présente les réactions indésirables observées au cours des études cliniques. Il inclut également d'autres événements indésirables qui ont été rapportés spontanément pendant l'utilisation post-marketing de Triaxis dans le monde. Etant donné que les événements intervenant après la commercialisation sont rapportés de manière volontaire par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. C'est pourquoi cette catégorie de fréquence « Fréquence indéterminée » regroupe tous ces effets indésirables.

**Tableau 1: événements indésirables issus des études et de l'expérience post-marketing dans le monde**

Classe de système d'organe	Fréquence	Enfants (4 à 6 ans)	Adolescents (11 à 17 ans)	Adultes (18 à 64 ans)
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction d'hypersensibilité (anaphylactique) (angio-œdème, œdème, éruption cutanée, hypotension)*		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Anorexie (diminution de l'appétit)		
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête		
	Fréquence indéterminée	Paresthésie*, hypoesthésie*, syndrome de Guillain-Barré*, névrite brachiale*, paralysie faciale*, convulsions*, syncope*, myélite*		
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Myocardite*		
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	Diarrhée, nausées	Diarrhée
	Fréquent	Nausées, vomissements	Vomissements	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du système sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée		
	Fréquence indéterminée	Prurit*, urticaire*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent		Douleurs généralisées ou faiblesse musculaire, arthralgie ou gonflement au niveau des articulations	Douleurs généralisées ou faiblesse musculaire
	Fréquent	Douleurs généralisées ou faiblesse musculaire, arthralgie ou gonflement au niveau des articulations		Arthralgie ou gonflement au niveau des articulations
	Fréquence indéterminée	Myosite*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/asthénie	Fatigue/asthénie, malaise, frissons	Fatigue/asthénie, malaise
		Douleur au site d'injection, érythème, gonflement au site d'injection		
	Fréquent	Fièvre, frissons, adénopathie axillaire	Fièvre, adénopathie axillaire	Fièvre, frissons, adénopathie axillaire
	Fréquence indéterminée	Ecchymose au site d'injection*, abcès stérile au site d'injection*, nodule au site d'injection*		

\* Evénements indésirables rapportés après la commercialisation

### Description de certaines réactions indésirables

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Des réactions importantes au site d'injection (>50 mm), y compris le gonflement du membre depuis le site d'injection jusqu'à une ou les deux articulations, se sont produites après l'administration de Triaxis chez des adolescents et des adultes. Ces réactions ont généralement débuté dans les 24 à 72 heures suivant la vaccination et elles pouvaient être associées à un érythème, une chaleur, une sensibilité au toucher ou une douleur au site d'injection. Ces réactions se sont résorbées spontanément dans les 3 à 5 jours.

### Population pédiatrique

Le profil de sécurité de Triaxis, tel que présenté au Tableau 1, inclut des données issues d'une étude clinique portant sur 298 enfants âgés de 4 à 6 ans qui avaient précédemment reçu un total de 4 doses (y compris une primo-immunisation) de vaccin DTaP-IPV/Hib à l'âge approximatif de 2, 4, 6 et 18 mois. Au cours de cette étude clinique, les événements indésirables les plus fréquents qui ont été rapportés dans les 14 jours suivant la vaccination étaient une douleur au site d'injection (chez 39,6% des sujets) et une fatigue (chez 31,5% des sujets).

### 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 :

**Belgique:** Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

**Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9. Surdosage**

Sans objet.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Coqueluche, antigène purifié en association avec des anatoxines.  
Code ATC : J07AJ52.

### Essais cliniques

Les réponses immunitaires observées un mois après la vaccination avec Triaxis chez 265 enfants, 527 adolescents et 743 adultes sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2: Réponse immunitaire chez des enfants, adolescents et adultes un mois après la vaccination avec Triaxis**

Anticorps	Critère	Enfants (4 - 6 ans) <sup>1</sup> ( N=265) %	Adolescents (11 - 17 ans) <sup>2</sup> (N=527) %	Adultes (18 - 64 ans) <sup>2</sup> (N=743)%
<b>Diphtérie</b> (SN, UI/mL)	≥0,1	100	99,8	94,1
<b>Tétanos</b> (ELISA, UI/mL ou UE/mL)	≥0,1	100	100	100
<b>Coqueluche</b> (ELISA, UI/ml) PT FHA PRN FIM	Réponse immunitaire de rappel <sup>3</sup>	91,9	92,0	84,4
		88,1	85,6	82,7
		94,6	94,5	93,8
		94,3	94,9	85,9

DTCa : anatoxine diphtérique [dose pédiatrique], tétanique et antigènes coquelucheux acellulaires ; ELISA : Dosage d'immunoabsorption enzymatique (Enzyme Linked Immunoassay) ; N : Nombre de sujets avec des données disponibles ; SN : séroneutralisation ; UE : unité ELISA ; UI : unité internationale.

<sup>1</sup> L'étude Td508 a été menée au Canada chez des enfants âgés de 4 à 6 ans.

<sup>2</sup> L'étude Td508 a été menée aux États-Unis chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et chez des adultes âgés de 18 à 64 ans.

<sup>3</sup> Pour les enfants participant à l'étude Td508 qui ont précédemment reçu une primovaccination avec un vaccin DTCa à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois, une réponse immunitaire de rappel est définie comme une concentration d'anticorps anti-coquelucheux multipliée par 4.

Le profil de tolérance et l'immunogénicité de Triaxis observés chez les adultes et les adolescents sont comparables à ceux observés avec une dose unique d'une formulation pour adultes du vaccin adsorbé diphtérique-tétanique (Td) contenant la même quantité d'anatoxines tétanique et diphtérique.

Une corrélation entre sérologie et protection contre la coqueluche n'a pas été établie. En comparaison avec les données issues des essais Sweden I réalisés entre 1992 et 1996 sur l'efficacité contre la coqueluche où la primovaccination avec la formulation DTCa (Ca : anticoquelucheux acellulaire) pour nourrissons de Sanofi Pasteur a confirmé une efficacité protectrice de 85% contre la coqueluche, on considère que Triaxis a obtenu des réponses immunitaires protectrices. Les niveaux d'anticorps coquelucheux pour tous les antigènes suivant une dose de rappel de Triaxis chez les adolescents et les adultes ont dépassé ceux observés lors d'une étude sur les contacts familiaux menée dans le cadre de l'essai d'efficacité.

**Tableau 3: Comparaison des CGM en anticorps anticoquelucheux\*\* observées un mois après une dose de Triaxis chez les adolescents et les adultes à celles constatées chez les nourrissons un mois après la vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois dans l'essai d'efficacité Sweden I portant sur DTCa (Population PPI<sup>1</sup>)**

	<b>Adolescents (11-17 ans)<sup>2</sup></b>	<b>Adultes (18-64 ans)<sup>2</sup></b>
	<b>Rapport des CGM Triaxis/DTCa<sup>3</sup> (IC 95%)<sup>4</sup></b>	<b>Rapport des CGM Triaxis/DTCa<sup>3</sup> (IC 95%)<sup>4</sup></b>
<b>Participants</b>	<b>N=524-526</b>	<b>N=741</b>
<b>Anti-PT</b>	3,6 (2,8 ; 4,5)	2,1 (1,6 ; 2,7)
<b>Anti-FHA</b>	5,4 (4,5 ; 6,5)	4,8 (3,9 ; 5,9)
<b>Anti-PRN</b>	3,2 (2, ; 4,1)	3,2 (2,3 ; 4,4)§
<b>Anti-FIM</b>	5,3 (3,9 ; 7,1)	2,5 (1,8 ; 3,5)

DTCa : anatoxine diphtérique [dose pédiatrique], tétanique et coquelucheux acellulaire ; CGM : concentrations géométriques moyennes ; N : nombre de sujets avec des données disponibles ; PPI : conformément au protocole d'immunogénicité (per protocol immunogenicity)

<sup>1</sup> Sujets éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles.

<sup>2</sup> L'étude Td506 a été menée aux États-Unis chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et chez des adultes âgés de 18 à 64 ans. Les CGM des anticorps, mesurées en unités ELISA ont été calculées séparément pour les nourrissons, les adolescents et les adultes.

<sup>3</sup> N = 80, nombre de nourrissons ayant reçu le vaccin DTCa à 2, 4 et 6 mois sur lesquels les données étaient disponibles après la dose 3 (analyse de sérums de l'efficacité Sweden I effectuée en même temps que celle d'échantillons provenant de l'étude Td506).

<sup>4</sup> Les CGM observées après l'administration de Triaxis n'étaient pas inférieures à celles constatées après l'administration de DTCa (limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport des CGM Triaxis divisé par DTCa > 0,67).

#### *Persistence des anticorps*

Des études de suivi sérologique ont été menées à 3, 5 et 10 ans chez des personnes précédemment immunisées avec une seule dose de rappel de Triaxis. La persistance de la séroprotection contre la diphtérie et le tétanos ainsi que la séropositivité vis-à-vis de la coqueluche sont résumées dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Persistance des taux de séroprotection/séropositivité (%) chez les enfants, les adolescents et les adultes 3, 5 et 10 ans après une dose de Triaxis (population PPI<sup>1</sup>)**

		Enfants (4-6 ans) <sup>2</sup>	Adolescents (11-17 ans) <sup>3</sup>			Adultes (18-64 ans) <sup>3</sup>		
Temps depuis la dose de Triaxis		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		% de Séroprotection/Séropositivité						
Diphthérie (SN, UI/mL)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3
Tétanos (ELISA, UI/mL)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99	97,1	100
Coqueluche (ELISA, UE/mL)	Séro-positivité <sup>4</sup>							
PT		63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
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 d'immunoabsorption enzymatique (*Enzyme Linked Immunoassay*) ; N : Nombre de sujets avec des données disponibles ; PPI : conformément au protocole d'immunogénicité (*per protocol immunogenicity*) ; SN : séroneutralisation ; UE : unité ELISA ; UI : unité internationale

<sup>1</sup> Sujets éligibles pour qui les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un anticorps à un point dans le temps spécifique.

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

<sup>3</sup> L'étude Td508 a été menée aux États-Unis chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans et chez des adultes âgés de 18 à 64 ans.

<sup>4</sup> Pourcentage de sujets avec des anticorps ≥ 5 unités d'endotoxine (UE)/ml pour PT, > 3 pour FHA et PRN et > 17 UE/mL pour FIM pour le suivi à 3 ans ; > 4 UE/mL pour PT, FIM et PRN, et > 3 UE/mL pour FHA pour le suivi à 5 et 10 ans.

#### *Immunogénicité chez des personnes non vaccinées ou dont le statut vaccinal est inconnu*

Après l'administration d'une dose de Triaxis Polio (Tdap-IPV ; contenant la même quantité d'antigènes tétaniques, diphtériques et coquelucheux que Triaxis) à 330 adultes âgés de ≥ 40 ans n'ayant reçu aucun vaccin contenant des valences diphtériques et tétaniques au cours des 20 dernières années :

- ≥95,8% des adultes étaient séropositifs (≥ 5 EU/mL) en anticorps dirigés contre tous les anticorps de coqueluche contenus dans le vaccin,
- 82,4% et 92,7% présentaient une séroprotection contre la diphtérie à un seuil de ≥0,1 et ≥0,01 UI/mL, respectivement,
- 98,5% et 99,7% présentaient une séroprotection contre le tétanos à un seuil de ≥0,1 et ≥0,01 UI/mL, respectivement,
- et ≥98,8% présentaient une séroprotection contre la poliomyélite (types 1, 2 et 3) à un seuil de dilution de ≥1:8.

Après l'administration de deux doses supplémentaires de vaccin contenant des valences diphtérique-tétanique et poliomyélite à 316 sujets, un et six mois après la première dose, les taux de séroprotection contre la diphtérie étaient de 94,6% et de 100% (≥0,1 et ≥ 0,01 UI/mL, respectivement), de 100% (≥0,1 UI/mL) contre le tétanos et de 100% contre la poliomyélite (types 1, 2 et 3) (dilution ≥1:8).



*Immunogénicité suivant le rappel de vaccination*



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

Sur la base des données de suivi sérologique et de la vaccination de rappel, Triaxis peut être utilisé à la place d'un vaccin DT pour stimuler l'immunité contre la coqueluche en complément de la diphtérie et du tétanos.

#### *Immunogénicité chez la femme enceinte*

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 des anticorps au fœtus en voie de développement.

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

Les données de 2 essais contrôlés randomisés publiés démontrent des concentrations d'anticorps contre la coqueluche 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 de femmes vaccinées avec Triaxis pendant la grossesse, par rapport aux nourrissons de femmes non vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse.

Dans la première étude, 33 femmes enceintes ont reçu Triaxis et 15 ont reçu un placebo à base de sérum physiologique entre 30 et 32 semaines de gestation. Les concentrations géométriques moyennes (CGM), en UE/ml des anticorps anticoquelucheux dirigés contre les antigènes PT, FHA, PRN et FIM chez les nourrissons des femmes vaccinées étaient respectivement de 68,8; 234,2, 226,8 et 1867,0 à la naissance et de 20,6; 99,1; 75,7 et 510,4 à l'âge de 2 mois. Chez les nourrissons du groupe témoin, les CGM 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 2 mois. Les rapports de concentrations moyennes géométriques (Triaxis /groupe témoin) 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 2 mois.

Dans la deuxième étude, 134 femmes enceintes ont reçu Triaxis et 138 ont reçu un vaccin témoin contre le tétanos et la diphtérie à un âge gestationnel moyen de 34,5 semaines. Les CGM (UE/mL) des anticorps anticoquelucheux dirigés contre les antigènes PT, FHA, PRN et FIM chez les nourrissons des 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 de 2 mois. Chez les nourrissons du groupe témoin, les CGM 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 2 mois. Les rapports de concentrations moyennes géométriques (Triaxis /groupe témoin) 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 2 mois.

Ces concentrations plus élevées d'anticorps devraient offrir au nourrisson une immunité passive contre la coqueluche pendant les 2 à 3 premiers mois de sa vie, comme démontré par des études observationnelles d'efficacité.

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

Pour les nourrissons et les femmes ayant reçu Triaxis ou Triaxis Polio pendant la grossesse, l'immunogénicité de la vaccination de routine des nourrissons a été évaluée dans de nombreuses études publiées. Les données relatives à la réponse des nourrissons aux antigènes coquelucheux et non-coquelucheux ont été évaluées au cours de leur première année de vie.

Les anticorps dérivés de la mère après la vaccination par Triaxis ou Triaxis Polio pendant la grossesse peuvent être associés à une inhibition de la réponse immunitaire du nourrisson à

l'immunisation active contre la coqueluche. Au vu des données épidémiologiques les plus récentes, cette inhibition pourrait ne pas être cliniquement significative.

Les données issues de plusieurs études n'ont pas montré d'inhibition cliniquement significative due à la vaccination par Triaxis ou Triaxis Polio pendant la grossesse des réponses des nourrissons ou des jeunes enfants aux antigènes de la diphtérie, du tétanos, de l'*Haemophilus influenzae* de type b, du poliovirus inactivé ou du pneumocoque.

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

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

**Tableau 5 : Efficacité du vaccin (EV) contre la coqueluche chez des nourrissons dont la mère a été vaccinée par Triaxis ou Triaxis Polio pendant la grossesse dans le cadre de 3 études rétrospectives.**

Lieu	Vaccin	EV (IC à 95 %)	Méthode d'estimation de l'EV	Période de suivi du nourrisson
R.-U.	TRIAxis POLIO	93 % (81 ; 97)	cas-témoin « unmatched »	2 mois
É.-U.	TRIAxis*	91,4 % (19,5 ; 99,1)	modèle de régression par cohorte	2 mois
R.-U.	TRIAxis POLIO	93 % (89 ; 95)	sélection (couverture de cas)	3 mois

\* Environ 99 % des femmes étaient 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 chez l'homme, basées sur des études conventionnelles de toxicité à dose répétée et de toxicité pendant la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement et le développement post-natal.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Phénoxyéthanol  
Eau pour préparations injectables

### 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Triaxis ne doit pas être mélangé 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 s'il a été congelé.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité indiquent que les composants du vaccin sont stables à des températures allant jusqu'à 25°C pendant 72 heures. À la fin de cette période, Triaxis doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées à guider les professionnels de santé en cas d'excursion de température temporaire uniquement.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre) avec un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère) sans aiguille, doté d'un capuchon d'embout (composé de caoutchouc) - boîtes de 1 ou 10.

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre) avec un bouchon-piston (chlorobutyle élastomère), doté d'un capuchon d'embout (composé de caoutchouc) et de 1 ou 2 aiguilles – boîtes de 1 ou 10.

Les tip-caps (protège-embouts) des seringues préremplies contiennent un dérivé naturel du latex.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Instructions pour l'utilisation

Les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement avant l'injection afin de s'assurer de l'absence de particules étrangères et/ou de décoloration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

L'aspect normal du vaccin est une suspension blanchâtre, trouble uniforme qui peut sédimenter pendant sa conservation. Agitez la seringue préremplie afin que la suspension présente un aspect uniforme avant l'injection.

Pour les seringues sans aiguille, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue préremplie en opérant une rotation de 90°.

#### Elimination

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

Les aiguilles ne doivent pas être recapuchonnées.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanofi Pasteur Europe  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon France

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE : BE502222

LU : 2017070259

- 0843273 : 1 seringue préremplie sans aiguille
- 0843287 : 10 seringues préremplies sans aiguille
- 0843291 : 1 seringue préremplie avec aiguille

0843306 : 10 seringues préremplies avec aiguille

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

Date de première autorisation: 04/04/2016

Date de dernier renouvellement: 23/12/2020

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 03/2023.