

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tetravac, suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, composant) et poliomyélitique (inactivé) (adsorbé)

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Anatoxine Diphtérique ¹	au minimum 20 UI ^{2,3} (30 Lf)
Anatoxine Tétanique ¹	au minimum 40 UI ^{3,4} (10 Lf)
Antigènes <i>bordetella pertussis</i>	
Anatoxine coquelucheuse ¹	25 microgrammes
Hémagglutinine Filamenteuse ¹	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (inactivé) ⁵	
Type 1 (Mahoney).....	29 unités d'antigène D ⁶
Type 2 (MEF-1).....	7 unités d'antigène D ⁶
Type 3 (Saukett).....	26 unités d'antigène D ⁶

¹ Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,3 mg Al 3+)

² Comme limite inférieure de confiance (p=0,95) et au minimum 30 UI comme valeur moyenne

³ Ou activité équivalente déterminée par évaluation d'immunogénicité

⁴ Comme limite inférieure de confiance (p=0,95)

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ Ces quantités d'antigènes sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unités 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.

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B qui sont utilisées pendant le processus de fabrication (voir rubrique 4.4).

Excipient(s) à effet notoire:

Phénylalanine.....12,5 microgrammes

(Voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

Tetravac est une suspension à l'aspect trouble et blanchâtre.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tetravac est indiqué pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel chez les nourrissons et des enfants âgés à partir de 2 mois contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

L'utilisation de ce vaccin doit être décidée sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tetravac (DTCaP) est une formulation à teneur complète en antigène(s).

Posologie

Primo-vaccination et premier rappel :

La primo-vaccination comprend 2 doses (administrées à au moins 2 mois d'intervalle) ou 3 doses (administrées à au moins 1 mois d'intervalle) suivie d'une dose de rappel à partir de l'âge de 12 mois, conformément aux recommandations officielles.

Vaccination de rappel supplémentaire :

Pour les personnes âgées de 4 à 13 ans, une dose unique doit être administrée pour la vaccination de rappel, conformément aux recommandations officielles.

Mode d'administration

Tetravac doit être administré par voie intramusculaire.

Les sites d'injection recommandés sont la face antéro-latérale supérieure de la cuisse chez le nourrisson et le deltoïde chez l'enfant plus âgé.

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

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

4.3 Contre-indications

Réaction d'hypersensibilité systémique connue à l'un des composants de Tetravac mentionnés à la rubrique 6.1, à un vaccin contenant les mêmes substances ou à des vaccins contre la coqueluche (à germes entiers ou acellulaires).

- Encéphalopathie évolutive.
- Encéphalopathie dans les 7 jours après administration antérieure d'une dose d'un vaccin quel qu'il soit contenant des antigènes coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Mises en garde spéciales avant l'immunisation

- Chaque dose pouvant contenir des traces non dosables de glutaraldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets présentant une hypersensibilité aux substances mentionnées.
- La vaccination doit être reportée en cas de fièvre ou de maladie aiguë.
- En cas d'apparition du syndrome de Guillain-Barré ou de névrite brachiale après l'administration d'un vaccin antérieur contenant de l'anatoxine tétanique, la décision d'administrer un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique devra être prise en pesant attentivement les bénéfices potentiels et les risques éventuels de la vaccination. La vaccination des nourrissons dont le calendrier d'immunisation primitive n'est pas été terminé (moins de trois doses ont été administrées par exemple) est généralement justifiée.
- Un traitement immunosuppresseur ou un déficit immunitaire peuvent réduire l'immunogénicité de Tetravac. Il est recommandé de reporter la vaccination jusqu'à ce que le traitement ou la maladie soit terminé. Cependant, il est recommandé de vacciner les sujets souffrant de déficit immunitaire chronique tel que les infections à VIH, même si la réponse des anticorps risque d'être limitée.
- Il convient de demander les antécédents médicaux (en particulier en ce qui concerne les antécédents de vaccination et toute survenue d'événements indésirables) et de procéder à un examen clinique avant la vaccination.
- Si l'on sait que l'un des événements suivants s'est manifesté dans une période de temps le mettant en relation avec l'administration d'un vaccin, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin anticoquelucheux devra être envisagée avec soin :
 - Fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures qui ne serait pas due à une autre cause identifiable.
 - Collapsus ou état de choc (épisode hypotonique-hyporéactif) dans les 48 heures après la vaccination.
 - Pleurs continuels et inconsolables pendant ≥ 3 heures, dans les 48 heures après la vaccination.
 - Convulsions avec ou sans fièvre, apparaissant dans les 3 jours après la vaccination.
- Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une précédente injection de vaccin ne constituent pas une contre-indication vaccinale.

À cet égard, il est particulièrement important de surveiller la température dans les 48 heures suivant la vaccination et d'administrer un traitement antipyrétique régulièrement pendant 48 heures.

Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une précédente injection de vaccin doivent être évalués par un spécialiste avant de décider de vacciner.

En cas de réactions d'œdème apparaissant au niveau d'un ou des deux membres inférieurs suite à l'injection d'un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* de type B, les deux vaccins (le vaccin antidiphthérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite et le vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* de type B) doivent être administrés en deux sites d'injection distincts et sur deux jours différents.

Populations particulières

- Lors de l'administration en immunisation primitive du vaccin à des nourrissons grands prématurés (nés à ≤ 28 semaines de gestation) et particulièrement ceux ayant des antécédents d'immaturité pulmonaire, le risque potentiel d'apnée avec nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être pris en compte. Compte tenu

du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, il n'est pas justifié de ne pas effectuer la vaccination ni de la reporter.

Précautions d'emploi

- Ne pas administrer par injection intravasculaire. Ne pas administrer par injection intradermique.
- De même que pour tous les autres vaccins injectables, Tetravac doit être administré avec un soin particulier chez les personnes souffrant de thrombopénie ou d'un trouble hémorragique dans la mesure où une hémorragie peut survenir après l'administration intramusculaire chez certains sujets.
- Une syncope peut survenir à l'occasion de, voire même avant, toute vaccination en tant que réponse psychogène à l'injection avec une aiguille. Des procédures doivent être instaurées afin d'éviter des lésions et les chutes et de prendre en charge les réactions de syncope.
- De même que pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être facilement disponible et une surveillance étroite doit être assurée immédiatement en cas de réactions anaphylactiques rares survenant après la vaccination.

Tetravac contient de la phénylalanine, de l'éthanol et du sodium.

Tetravac contient 12,5 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 ml. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de la phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Tetravac contient 2 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.

Tetravac contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Ce vaccin peut être administré en concomitance ou en association avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b (Act-HIB), voir rubrique 4.8.

Ce vaccin peut être administré concomitamment avec les vaccins rougeole-oreillons-rubéole (MMR), et les vaccins varicelle, ou le vaccin contre l'hépatite B, sur des sites d'injection séparés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans trois études cliniques, plus de 2 800 nourrissons ont été vaccinés avec Tetravac, administré concomitamment avec Act-Hib en un ou deux sites d'injection. Plus de 8 400 doses ont été administrées en primo-vaccination, et les réactions les plus fréquemment rapportées comprenaient : irritabilité (20,2 %), réactions locales au site d'injection telles que rougeur > 2 cm (9 %) et induration > 2 cm (12 %). Ces signes et symptômes surviennent généralement dans les 48 heures suivant la vaccination et peuvent subsister pendant 48-72 heures. Ils disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement spécifique. Après la primo-vaccination, la fréquence de réactions au site d'injection a tendance à augmenter avec la dose de rappel.

Le profil de sécurité de Tetravac ne diffère pas de manière significative parmi les différents groupes d'âge mais certains effets indésirables tels que myalgie, malaise et maux de tête sont spécifiques chez les enfants de deux ans et plus.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence d'apparition, comme suit :

- Très fréquent : $\geq 1/10$
- Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$
- Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
- Rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
- Très rare : $< 1/10\ 000$
- Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau 1 : Effets indésirables issus des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence	Événements indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques telles qu'œdème facial, œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquents	Anorexie (troubles de l'alimentation)
Affections psychiatriques	Très fréquents	Nervosité (irritabilité) Pleurs anormaux
	Fréquents	Insomnie (troubles du sommeil)
	Peu fréquents	Pleurs inconsolables et prolongés
Affections du système nerveux	Très fréquents	Somnolence (torpeur) Maux de tête
	Fréquence indéterminée	Convulsions avec ou sans fièvre Syncope
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Vomissements
	Fréquents	Diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Symptômes de type allergique, tels que divers types d'éruption cutanée, érythème et urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquents	Myalgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquents	Rougeur au site d'injection Douleur au site d'injection Tuméfaction au site d'injection Pyrexie (fièvre) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Malaise
	Fréquents	Induration au site d'injection
	Peu fréquents	Rougeur et tuméfaction ≥ 5 cm au niveau du site d'injection Pyrexie (fièvre) $\geq 39^{\circ}\text{C}$
	Rares	Pyrexie (fièvre) $> 40^{\circ}\text{C}$
	Fréquence indéterminée	Larges réactions au site d'injection (> 50 mm) y compris un gonflement étendu d'un membre au niveau du site d'injection au-delà d'une ou deux articulations. *

* Ces réactions commencent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à de l'érythème, de la chaleur, de la sensibilité au toucher ou une douleur au niveau du site d'injection. Elles se résolvent spontanément dans les 3 à 5 jours.

Le risque paraît dépendre du nombre de doses de vaccin coquelucheux acellulaire préalablement administrées, avec un plus grand risque après la 4e et 5e dose.

Des réactions d'œdème apparaissant au niveau d'un ou des deux membres inférieurs peuvent apparaître suite à la vaccination avec un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît lors de la primo-vaccination et est observée dans les premières heures après la vaccination. Les symptômes associés peuvent inclure une cyanose, une rougeur, un purpura transitoire et des pleurs sévères. Ils se résorbent spontanément dans les 24 heures sans laisser de séquelle.

Cette réaction peut survenir lorsque Tetravac et le vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué sont administrés en concomitance (voir rubrique 4.5).

Si Tetravac est prescrit pour être administré à des enfants entre 4 et 13 ans pour rappel tardif, des réactions au Tetravac chez des enfants de cette tranche d'âge ont été observées moins ou aussi souvent qu'après administration respectivement du vaccin DTCoq-Polio (IPV) (coquelucheux à germes entiers) ou du DT-IPV au même âge.

Événements indésirables potentiels

(c.-à-d., n'ayant pas été signalés directement avec Tetravac, mais avec d'autres vaccins contenant au moins l'un des composants antigéniques de Tetravac) :

- Un syndrome de Guillain-Barré et une névrite brachiale ont été observés après injection d'autres vaccins contenant de l'anatoxine tétanique.
- Apnée chez les nourrissons grands prématurés (nés à ≤ 28 semaines de gestation) (voir rubrique 4.4).
- Épisodes hypotoniques-hyporéactifs.

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 : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxemburg: 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

4.9 Surdosage

Sans objet.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : vaccins combinés bactériens et viraux (diphtérique coquelucheux poliomyélitique tétanique),

Code ATC : J07C A02

Mécanisme d'action :

La protection après la vaccination est assurée par l'induction d'anticorps neutralisants contre le vaccin antidiphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite.

Pour la diphtérie, le tétanos et la polio, l'existence d'une corrélation de protection a été établie à travers les évaluations des études cliniques (*voir ci-dessous*). Le mécanisme de protection contre la coqueluche n'est pas bien compris. Cependant, l'efficacité des antigènes acellulaires de la coqueluche contenus dans Tetravac a été démontrée dans une étude menée au Sénégal (*voir Efficacité et utilité de la protection contre la coqueluche*).

Réponse immunitaire après primo-vaccination:

Les études d'immunogénicité ont montré que tous les nourrissons vaccinés (100 %) avec trois doses de vaccin à partir de l'âge de 2 mois ont développé un titre d'anticorps protecteur (> 0,01 UI/ml), vis-à-vis des antigènes diphtérique et tétanique.

Pour ce qui est de la coqueluche, plus de 87 % des nourrissons ont multiplié par 4 leurs titres d'anticorps anti-PT et anti-FHA, 1 à 2 mois après la primo-vaccination à trois doses. Après la primo-vaccination, au moins 99,5 % des enfants primo-vaccinés avaient des titres d'anticorps anti-poliomyélitiques vis-à-vis des virus de types 1, 2 et 3 de la poliomyélite (≥ 5 , tels qu'exprimés par la réciproque de la dilution dans la séroneutralisation) et étaient considérés comme protégés contre la poliomyélite.

Réponse immunitaire après rappel:

Après la première dose d'injection de rappel (16 à 18 mois), tous les jeunes enfants ont développé des anticorps protecteurs contre la diphtérie (> 0,1 UI/ml), le tétanos (> 0,1 UI/ml) et 87,5 % contre les virus de la poliomyélite (≥ 5 , tels qu'exprimés par la réciproque de la dilution dans la séroneutralisation).

Le taux de séroconversion dans les anticorps anticoquelucheux (titres supérieurs à quatre fois les titres pré-vaccinaux) est de 92,6 % pour le PT et de 89,7 % pour la FHA.

Réponses immunitaires après injection de rappel chez les personnes âgées de 4 à 13 ans :
Au cours des études cliniques menées avec Tetravac chez des personnes âgées de 4 à 13 ans, les réponses aux injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, les virus de la poliomyélite de type 1, 2 et 3, et les antigènes de la coqueluche étaient élevées et supérieures aux taux séroprotecteurs contre la diphtérie ($\geq 0,1$ UI/mL), le tétanos ($\geq 0,1$ UI/mL) et les virus de la poliomyélite de types 1, 2 et 3 (≥ 8 , tels qu'exprimés par l'inverse de dilution en séroneutralisation).

Au cours d'une étude menée chez des personnes âgées de 11 à 13 ans, des réponses anamnesticques aux composants tétaniques, diphtériques et des virus de la poliomyélite ont été démontrées.

Efficacité et utilité de la protection contre la coqueluche :

L'efficacité vaccinale des antigènes coquelucheux acellulaires (Ca) contenus dans Tetravac contre la forme la plus sévère de coqueluche typique telle que définie par l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique) est documentée dans une étude randomisée en double aveugle menée chez des nourrissons ayant reçu une primovaccination en 3 doses dans un pays fortement endémique (Sénégal).

La capacité des antigènes Ca contenus dans Tetravac à réduire à long terme l'incidence de la coqueluche et à contrôler la coqueluche a été démontrée au cours d'une étude nationale de surveillance des cas de coqueluche menée en Suède pendant 10 ans avec le vaccin Pentaxim/Pentavac.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Formaldéhyde
- Acide acétique glacial et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH
- Phénoxyéthanol
- Ethanol anhydre
- Milieu 199 Hanks sans rouge de phénol [milieu complexe contenant des acides aminés (y compris de la phenylalanine), des sels minéraux, des vitamines et d'autres substances (telles que le glucose)]
- eau pour injections

Pour l'adsorbant : voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué [Act-HIB] – voir rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie unidose de 0,5 ml (en verre de type 1), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl), avec aiguille attachée et protège-aiguille (en élastomère).

Seringue préremplie unidose de 0,5 ml (en verre de type 1), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl), et embout (en élastomère), sans aiguille.

Seringue préremplie unidose de 0,5 ml (en verre de type 1), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl), et un embout (en élastomère), avec 1 aiguille séparée (pour chaque seringue).

Seringue préremplie unidose de 0,5 ml (en verre de type 1), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl), et un embout (en élastomère), avec 2 aiguilles séparées (pour chaque seringue).

Boîtes de 1 ou de 10.

Toutes présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille séparée doit être fixée fermement à l'extrémité de la seringue, en la tournant d'un quart de tour.

Agiter avant injection jusqu'à obtention d'une suspension trouble blanchâtre homogène.

La suspension doit être inspectée visuellement avant administration. En cas d'observation de particules étrangères et/ou de variation de l'aspect physique, jeter la seringue préremplie.

Tetravac peut être administré en reconstituant le vaccin Act-HIB (*Haemophilus influenzae* type b conjugué) comme suit :

Agiter la seringue préremplie jusqu'à ce que le contenu soit homogène et reconstituer la solution en injectant la suspension du vaccin antidiphthérie, tétanos, coqueluche (acellulaire) et poliomyélite, dans le flacon avec la poudre du vaccin conjugué contre *Haemophilus* type b.

- Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. L'aspect trouble blanchâtre de la suspension après reconstitution est normal.
- Retirer immédiatement la suspension reconstituée dans la seringue.
- La suspension trouble blanchâtre doit être utilisée immédiatement après la reconstitution et agitée avant l'injection.
- Après reconstitution et retrait dans la seringue, la suspension se sépare en une phase transparente et une phase gélatineuse.

Dans ce cas, agiter à nouveau vigoureusement la seringue avant administration.

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE196122

LU : 2008089883

- 0253876 : 1 seringue préremplie avec aiguille attachée
- 0432961 : 10 seringues préremplies avec aiguille attachée
- 0432975 : 1 seringue préremplie sans aiguille
- 0432989 : 10 seringues préremplies sans aiguille
- 0432992 : 1 seringue préremplie avec 1 aiguille séparée
- 0433003 : 10 seringues préremplies avec 1 aiguille séparée
- 0434627 : 1 seringue préremplie avec 2 aiguilles séparées
- 0434631 : 10 seringues préremplies avec 2 aiguilles séparées

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30/01/1998

Date de dernier renouvellement : 13/07/2012

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024