

MONOGRAPHIE

Suspension PedvaxHIB®

[vaccin conjugué contre *Haemophilus b*
(complexe protéique méningococcique), norme de MSD]

Suspension injectable

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Vaccin pour une immunisation active

VACCIN CONTRE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TYPE B

MERCK CANADA INC.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
www.merck.ca

Date de révision :
Le 30 mars 2011

Numéro de la demande :
146225

Date d'approbation :
Le 7 juillet 2011

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

© 2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.

MONOGRAPHIE

NOM DU PRODUIT

Suspension PedvaxHIB®

[vaccin conjugué contre *Haemophilus b*
(complexe protéique méningococcique), norme de MSD]

Suspension injectable

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Vaccin pour une immunisation active

VACCIN CONTRE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TYPE B

Vaccin pour l'immunisation contre *Haemophilus influenzae* de type b

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ÉPIDÉMIOLOGIE

Avant l'introduction des vaccins conjugués contre *Haemophilus b*, *Haemophilus influenzae* de type b (*Haemophilus b*) était la cause la plus fréquente de méningite bactérienne et le principal micro-organisme responsable d'infections bactériennes générales graves chez les jeunes enfants à l'échelle mondiale^{1,2,3,4}.

Avant l'instauration des programmes de vaccination, les infections à *Haemophilus b* survenaient principalement chez les enfants de moins de cinq ans et, aux États-Unis, on comptait annuellement près de 20 000 cas d'infections invasives, dont environ 12 000 étaient des méningites. La mortalité due à la méningite à *Haemophilus b* s'élève à environ 5 %. En outre, jusqu'à 35 % des survivants présentent des séquelles neurologiques comprenant des convulsions, de la surdité et un retard mental^{5,6}. Cette bactérie est également responsable

d'autres infections invasives telles que la cellulite, l'épiglottite, la septicémie, la pneumonie, l'arthrite septique, l'ostéomyélite et la péricardite. Depuis l'introduction et l'usage répandu des vaccins conjugués contre *Haemophilus b* aux États-Unis, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus b* a diminué de 95 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans⁷.

Avant la commercialisation du vaccin, on estimait que 17 % des cas d'infection à *Haemophilus b* survenaient chez les nourrissons de moins de 6 mois⁸. L'incidence maximale de la méningite à *Haemophilus b* s'observe dans le groupe d'âge de 6 à 11 mois. Quarante-sept pour cent de tous les cas surviennent avant l'âge de 1 an et 53 % dans les quatre années suivantes^{2,9}.

Les risques d'infections invasives à *Haemophilus b* sont particulièrement élevés parmi les enfants de moins de cinq ans appartenant aux catégories suivantes :

- ∃ les enfants qui fréquentent les garderies^{10,11}
- ∃ les enfants de milieux défavorisés¹²
- ∃ les enfants de race noire¹³, en particulier ceux qui présentent un déficit en immunoglobulines d'allotype Km(1)¹⁴
- ∃ les enfants de race blanche qui présentent un déficit en immunoglobulines d'allotype G2m(n ou 23)¹⁵
- ∃ les enfants amérindiens¹⁶⁻¹⁸
- ∃ les enfants dans l'entourage direct de personnes infectées¹⁹
- ∃ les enfants atteints d'asplénie, de drépanocytose ou d'un déficit de l'immunité humorale^{20,21}

IMMUNOLOGIE

Le polysaccharide capsulaire (PRP) d'*Haemophilus b* joue un rôle important dans la virulence de cette bactérie. Il a été démontré que les anticorps contre le PRP (anti-PRP) confèrent un effet protecteur contre l'infection à *Haemophilus b*^{3,22}. Bien que le taux d'anticorps anti-PRP nécessaire pour procurer une protection suite à l'administration d'un vaccin conjugué n'ait pas été déterminé, les taux protecteurs d'anticorps anti-PRP obtenus dans les études utilisant des immunoglobulines spécifiques du polysaccharide bactérien ou des vaccins PRP non conjugués se sont échelonnés de $> 0,15 \mu\text{g/mL}$ à $> 1,0 \mu\text{g/mL}$ ²³⁻²⁹.

La suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] est un vaccin PRP conjugué conçu pour remédier à l'insuffisance des résultats obtenus avec les vaccins PRP non conjugués chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le couplage d'un glucide à un support protéique³⁰ permet d'augmenter la production d'anticorps contre le glucide, processus par lequel l'antigène T-indépendant (PRP seul) serait converti en antigène T-dépendant, le tout se traduisant par une réponse immunitaire humorale plus prononcée et l'établissement d'une mémoire immunologique.

On a évalué l'efficacité protectrice, l'innocuité et la réponse humorale chez 3 486 nourrissons d'une population amérindienne (Navajos) qui ont reçu une primovaccination comportant deux doses d'une autre présentation de PedvaxHIB[®] (PedvaxHIB[®] sous forme de poudre lyophilisée pour injection ci-après appelé PedvaxHIB[®] lyophilisé) dans le cadre d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (*The Protective Efficacy Study*). Chez les Amérindiens navajos, la fréquence de l'infection par *Haemophilus* de type b est beaucoup plus élevée que dans la population générale des États-Unis et la réponse aux vaccins conjugués contre *Haemophilus b*, y compris PedvaxHIB[®] lyophilisé, est plus faible^{16-18,31,32}.

Dans cette étude, les nourrissons ont reçu deux doses soit d'un placebo, soit de PedvaxHIB[®] lyophilisé, la première dose étant administrée à l'âge de 8 semaines en moyenne et la seconde environ deux mois plus tard; ces enfants ont reçu au

même moment les vaccins DCT (vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos) et VPTO (vaccin contre la poliomyélite trivalent oral). Les taux d'anticorps ont été mesurés dans un sous-groupe d'enfants de chacun des deux groupes de sujets (Tableau 1).

TABLEAU 1
Réponse humorale chez des nourrissons navajos

Vaccin	N ^{bre} de sujets	Calendrier	% de sujets ayant des taux d'anti-PRP		Anti-PRP MGT [#] (µg/mL)
			> 0,15 µg/mL	> 1,0 µg/mL	
PedvaxHIB [®] *1 lyophilisé	416	Avant la vaccination	44	10	0,16
	416	1 ^{re} dose	88	52	0,95
	416	2 ^e dose	91	60	1,43
Placebo*1	461	Avant la vaccination	44	9	0,16
	461	1 ^{re} dose	21	2	0,09
	461	2 ^e dose	14	1	0,08
PedvaxHIB [®] ** lyophilisé	27	Avant la dose de rappel	70	33	0,51
	27	Après la dose de rappel***	100	89	8,39

- # Moyenne géométrique des titres d'anticorps
* Les valeurs postvaccinales ont été obtenues environ 1 à 3 mois après l'administration de chaque dose.
1 *The Protective Efficacy Study*
** Étude sur le pouvoir immunogène³⁴
*** La dose de rappel a été administrée à l'âge de 12 mois; les valeurs postvaccinales ont été obtenues 1 mois après l'administration de la dose de rappel.

Dans cette étude clinique, 22 cas d'infections invasives par *Haemophilus b* ont été observés dans le groupe de sujets qui ont reçu le placebo (8 cas après la première dose et 14 après la seconde dose) et seulement 1 cas est survenu chez les nourrissons vaccinés (aucun après la première dose et un après la seconde dose). L'efficacité protectrice de PedvaxHIB[®] lyophilisé après la primovaccination comportant deux doses a été évaluée à 93 % (niveau de confiance de 95 % avec un intervalle de 57 % à 98 % [p = 0,001, test bilatéral]).

Dans les deux mois qui ont séparé les deux doses, la différence dans le nombre de cas d'infections entre les sujets qui ont reçu le placebo et les nourrissons vaccinés (8 vs 0, respectivement) était significative du point de vue statistique ($p = 0,008$, test bilatéral); cependant, une primovaccination comportant deux doses est requise chez les enfants de 2 à 14 mois. Dans cette étude, un sous-groupe de 1 368 nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de 15 mois sans que l'on ne décèle d'autres cas d'infections invasives à *Haemophilus b* après la primovaccination comportant deux doses de PedvaxHIB[®] lyophilisé.

Comme l'efficacité protectrice de PedvaxHIB[®] lyophilisé a été démontrée chez cette population à risque élevé, on devrait pouvoir présumer que ce vaccin sera également efficace dans d'autres populations de sujets.

ÉVALUATION CLINIQUE

On a évalué l'innocuité et le pouvoir immunogène de PedvaxHIB[®] lyophilisé chez des nourrissons et des enfants au cours d'autres études cliniques menées dans différents centres aux États-Unis. PedvaxHIB[®] lyophilisé s'est révélé hautement immunogène dans tous les groupes d'âge étudiés^{33,34}.

Les données concernant les taux d'anticorps dans ces autres études (à l'exclusion de celles concernant les Amérindiens) sont présentées dans le tableau 2³².

TABLEAU 2

Taux d'anticorps* après l'administration de PedvaxHIB[®] lyophilisé dans d'autres études cliniques

Âge (mois)	Calendrier	N ^{bre} de sujets	% de sujets ayant des taux d'anti-PRP		Anti-PRP MGT (µg/mL) après la vaccination
			> 0,15 µg/mL	> 1,0 µg/mL	
2 - 3	1 ^{re} dose**	113	97	81	2,48
	2 ^e dose***	113	98	88	4,60
4 - 14	1 ^{re} dose**	252	98	75	2,53
	2 ^e dose ***	252	100	92	6,04
15 - 17	Dose unique***	59	100	83	3,11
18 - 23	Dose unique***	59	98	97	7,43
	Dose unique***	59	98	97	7,43
24 - 71	Dose unique***	52	98	92	10,55
	Dose unique***	52	98	92	10,55

* Seules les données concernant les sujets qui avaient déjà un taux d'anti-PRP de 0,15 µg/mL avant la vaccination ont été incluses dans ce tableau (à l'exception des données concernant les Amérindiens).

** Valeurs obtenues deux mois après la vaccination

*** Valeurs obtenues un mois après la vaccination

On a également évalué le pouvoir immunogène de PedvaxHIB[®] lyophilisé chez des enfants de 2 à 17 mois particulièrement prédisposés aux infections causées par *Haemophilus b* en raison d'un déficit immunitaire d'origine génétique [enfants de race noire non porteurs de l'allotype Km(1) et enfants de race blanche non porteurs de l'allotype G2m(23)]; on sait que chez de tels sujets, les taux d'anticorps élaborés en réponse à l'administration d'un vaccin PRP non conjugué sont très faibles³⁵. Après l'administration de PedvaxHIB[®] lyophilisé, ces enfants ont produit des taux d'anticorps anti-PRP comparables à ceux des enfants d'un groupe d'âge similaire porteurs de ces allotypes. Chez tous les enfants, les taux d'anticorps anti-PRP obtenus étaient supérieurs à 1,0 µg/mL.

L'innocuité et le pouvoir immunogène de la suspension PedvaxHIB[®] ont été comparés à ceux de PedvaxHIB[®] lyophilisé dans une étude clinique regroupant 903 enfants de 2 à 6 mois dans la population générale aux États-Unis^{32,36}. La plupart des sujets ont reçu les vaccins DCT et VPTO de façon concomitante. PedvaxHIB[®] lyophilisé et la suspension PedvaxHIB[®] ont procuré des taux

d'anticorps similaires. Le tableau 3 présente les taux d'anticorps chez les sujets qui ont reçu la première dose entre l'âge de 2 et 3 mois³².

TABLEAU 3

Taux d'anticorps après l'administration de PedvaxHIB[®] lyophilisé et de la suspension PedvaxHIB[®] chez des nourrissons de la population générale aux États-Unis

Présentation	Âge (mois)	Calendrier	N ^{bre} de sujets	% de sujets ayant des taux d'anti-PRP		Anti-PRP MGT (µg/mL)
				> 0,15 µg/mL	> 1,0 µg/mL	
Suspension PedvaxHIB [®] (7,5 µg de PRP)	2 - 3	Avant la vaccination	487	32	7	0,12
		1 ^{re} dose*	480	94	64	1,55
		2 ^e dose**	393	97	80	3,22
	12 - 15	Avant la dose de rappel	284	80	30	0,49
		Après la dose de rappel	284	99	95	10,23
	241	Persistance	94	97	55	1,26
PedvaxHIB [®] lyophilisé (15 µg de PRP)	2 - 3	Avant la vaccination	171	37	6	0,13
		1 ^{re} dose*	169	97	72	1,88
		2 ^e dose**	133	99	81	2,69
	12 - 15	Avant la dose de rappel	87	71	28	0,39
		Après la dose de rappel**	87	99	91	7,64
	241	Persistance	37	97	54	1,10

* Valeurs obtenues environ deux mois après la vaccination

** Valeurs obtenues environ un mois après la vaccination

1 Environ

Comme l'amplitude de la réponse humorale initiale est plus faible chez les nourrissons, une dose de rappel est requise chez les enfants qui ont reçu les deux doses de la primovaccination avant l'âge de 12 mois (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Deux études cliniques avec répartition au hasard avaient pour objet de comparer les taux d'anticorps obtenus avec PedvaxHIB[®] lyophilisé et avec la suspension

PedvaxHIB^{®32,36}. Le tableau 4 met en lumière la similarité des taux d'anticorps dans divers sous-groupes de nourrissons vaccinés à l'âge de 2 à 3 mois.

TABLEAU 4

Taux d'anticorps après deux doses de PedvaxHIB[®] lyophilisé et de la suspension PedvaxHIB[®] chez des nourrissons qui ont reçu la dose initiale à l'âge de 2 à 3 mois, en fonction de la race ou du groupe ethnique

SUSPENSION				
Race ou groupe ethnique	N ^{bre} de sujets	% de sujets ayant des taux d'anti-PRP		Anti-PRP MGT (µg/mL)
		> 0,15 µg/mL	> 1,0 µg/mL	
Amérindiens ¹	90	97	78	2,76
Blancs ^{**}	143	94	72	2,16
Hispano-Américains ^{**}	184	98	85	4,34
Noirs ^{**}	18	100	94	7,58
LYOPHILISÉ*				
Race ou groupe ethnique	N ^{bre} de sujets	% de sujets ayant des taux d'anti-PRP		Anti-PRP MGT (µg/mL)
		> 0,15 µg/mL	> 1,0 µg/mL	
Amérindiens* ¹	10	100	80	3,82
Blancs ^{**}	46	100	74	2,30
Hispano-Américains ^{**}	60	98	87	3,30
Noirs ^{**}	5	100	100	1,93

* Valeurs obtenues un mois après la deuxième dose

** Valeurs obtenues un à deux mois après la deuxième dose

¹ Apaches et Navajos

Persistence des anticorps µ

La persistance des anticorps après l'âge de 36 mois a été évaluée chez 134 enfants après une vaccination au moyen de 3 doses de la suspension PedvaxHIB[®] (la dernière dose [dose de rappel] a été administrée à l'âge de 12 à 15 mois)^{32,36}. Dans cette étude, 98 % des sujets ont présenté des titres d'anticorps > 0,15 µg/mL et 58 % avaient des titres d'anticorps > 1,0 µg/mL. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-PRP a été de 1,5 µg/mL.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

La suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] est indiquée pour la vaccination systématique contre l'infection invasive causée par *Haemophilus influenzae* de type b pour tous les enfants âgés de 2 à 59 mois.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, il faut attendre plusieurs jours après l'administration de la suspension PedvaxHIB[®] avant d'obtenir des taux protecteurs d'anticorps.

La suspension PedvaxHIB[®] ne protège pas des infections causées par *Haemophilus influenzae* de type capsulaire autre que le type b, ni de la méningite ou de la septicémie causées par d'autres micro-organismes.

REVACCINATION

Les enfants qui ont reçu les deux doses de la primovaccination avant l'âge de 12 mois doivent recevoir une dose de rappel (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ADMINISTRATION CONJOINTE AVEC D'AUTRES VACCINS

On a effectué des études dans lesquelles la suspension PedvaxHIB[®] a été administrée conjointement avec les doses de primovaccination ou les doses de rappel des vaccins DCT et VPTO ou avec le vaccin M-M-R[®] II (vaccin à virus vivants, atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de MSD) (en utilisant différents points d'injection et une nouvelle seringue pour chaque vaccin)³². On n'a constaté aucune altération de la réponse immunitaire à chacun des antigènes testés. La nature, la fréquence et la gravité des réactions

défavorables ont été semblables à celles des réactions observées avec les vaccins administrés seuls*.

CONTRE-INDICATION

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.

MISE EN GARDE

Il est possible que l'on n'obtienne pas la réponse immunitaire escomptée avec la suspension PedvaxHIB® [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] lorsqu'on administre ce vaccin à des personnes atteintes d'une tumeur maligne, à des patients soumis à un traitement immunosuppresseur ou à des sujets qui présentent un déficit immunitaire quelconque.

PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

Il faut faire preuve de prudence lors de la vaccination de sujets allergiques au latex, car le bouchon du flacon contient du caoutchouc naturel sec qui pourrait provoquer des réactions allergiques.

Il faut veiller à avoir toujours à sa disposition de l'épinéphrine pour pouvoir intervenir immédiatement en cas de réaction anaphylactoïde.

Comme avec tout vaccin, il est possible que la vaccination avec la suspension PedvaxHIB® [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] n'entraîne pas la formation de taux protecteurs d'anticorps chez la totalité des sujets sensibles qui reçoivent le vaccin.

* À NOTER : Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada recommande d'administrer tous les vaccins le même jour (DCT, VPTI ou VPTO, M-M-R® II et le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b), compte tenu de l'âge du patient et des vaccinations antérieures, s'il est peu probable que le patient revienne pour l'administration d'autres vaccins³⁷. Dans ce cas, il faut choisir des points d'injection différents et utiliser une nouvelle seringue pour chacun des vaccins : suspension PedvaxHIB®, M-M-R® II, DCT, VPTI et DCT-VPTI.

Comme on l'a signalé avec un vaccin polysaccharidique contre *Haemophilus b*³⁸ et un autre vaccin conjugué contre *Haemophilus b*³⁹, des cas d'infections à *Haemophilus b* peuvent se déclarer au cours de la semaine qui suit la vaccination, soit avant que le vaccin ne commence à exercer son effet protecteur.

On ne possède pas de preuves suffisantes pour affirmer que la suspension PedvaxHIB[®], administrée immédiatement après une exposition à *Haemophilus influenzae* de type b dans des conditions naturelles, préviendra la maladie.

Dans les cas d'infection aiguë ou de maladie fébrile, il faut remettre à plus tard l'administration de la suspension PedvaxHIB[®], à moins que, de l'avis du médecin, le fait de retarder la vaccination ne comporte un plus grand risque.

Des études ont mis en évidence une réponse immunitaire au support protéique (*N. meningitidis*), mais on n'a pas encore établi l'intérêt clinique de cette réaction.

GROSSESSE

Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de la suspension PedvaxHIB[®] sur la reproduction chez des animaux vaccinés. Ce produit n'est pas recommandé pour la vaccination des personnes âgées de six ans et plus.

ENFANTS

L'innocuité et l'efficacité de ce vaccin n'ont pas été établies chez les nourrissons âgés de moins de deux mois ni chez les enfants de six ans et plus.

CARCINOGENÈSE, MUTAGENÈSE ET PERTE DE FERTILITÉ

On n'a pas évalué le pouvoir cancérigène ou mutagène de la suspension PedvaxHIB[®], ni ses effets possibles sur la fertilité.

ANALYSES DE LABORATOIRE

Des analyses sensibles telles que les tests d'agglutination au latex peuvent déceler la composante PRP du vaccin dans l'urine de certaines personnes

vaccinées, pendant une période d'au moins 30 jours après l'administration de vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* de type b⁴⁰.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans une étude multicentrique (n = 903) comparant les effets de la suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] à ceux de PedvaxHIB[®] lyophilisé, 1 699 doses de la suspension PedvaxHIB[®] ont été administrées à 678 nourrissons en bonne santé âgés de 2 à 6 mois provenant de la population générale aux États-Unis. La plupart des enfants ont reçu au même moment les vaccins DCT et VPTO. PedvaxHIB[®] lyophilisé et la suspension PedvaxHIB[®] ont été généralement bien tolérés et les investigateurs n'ont pas rapporté de réactions défavorables graves reliées au vaccin.

Au cours d'une période de trois jours suivant la primovaccination avec la suspension PedvaxHIB[®] chez ces nourrissons, les réactions défavorables le plus fréquemment rapportées (> 1 %), sans tenir compte du lien de causalité et à l'exception des réactions indiquées dans le tableau 5, ont été dans l'ordre décroissant de fréquence : irritabilité, somnolence, douleur/sensibilité au point d'injection, érythème ($\leq 2,5$ cm de diamètre, voir aussi le tableau 5) au point d'injection, enflure/induration ($\leq 2,5$ cm de diamètre, voir aussi le tableau 5) au point d'injection, pleurs anormalement aigus, pleurs prolongés (> 4 h), diarrhée, vomissements, pleurs, douleur, otite moyenne, éruption cutanée et infection des voies respiratoires supérieures.

Le tableau 5 présente un résumé de certaines observations objectives rapportées dans une période de 48 heures après la primovaccination avec la suspension PedvaxHIB[®] par les parents de ces nourrissons.

TABLEAU 5

**Fièvre ou réactions locales chez des sujets de 2 à 6 mois
ayant reçu une primovaccination avec la suspension PedvaxHIB®***

Réactions	SUSPENSION							
	N ^{bre} de sujets évalués	Heures après la 1 ^{re} dose			N ^{bre} de sujets évalués	Heures après la 2 ^e dose		
		6 h	24 h	48 h		6 h	24 h	48 h
		% de patients				% de patients		
Fièvre** > 38,3 °C (101 °F) (rectale)	222	18,1	4,4	0,5	206	14,1	9,4	2,8
Érythème (diamètre > 2,5 cm)	674	2,2	1,0	0,5	562	1,6	1,1	0,4
Enflure (diamètre > 2,5 cm)	674	2,5	1,9	0,9	562	0,9	0,9	1,3

* La plupart des sujets ont reçu conjointement les vaccins DCT et VPTO.

** La température corporelle a aussi été mesurée par une autre méthode ou rapportée comme étant normale chez 345 autres nourrissons après la 1^{re} dose et chez 249 autres nourrissons après la 2^e dose; cependant, ces données ne font pas partie de ce tableau.

Le type et la fréquence des réactions défavorables rapportées dans une période de trois jours après l'administration de la dose de rappel ont été généralement semblables à ceux qui ont suivi la primovaccination.

Dans les études cliniques utilisant une autre présentation de PedvaxHIB®, on a rapporté quelques réactions défavorables qui n'ont pas été reliées à la suspension PedvaxHIB®, soit les nausées, l'urticaire, la thrombopénie et la trachéite.

Expérience après la commercialisation du produit

Comme c'est le cas avec tout vaccin, il se peut que la vaccination sur une grande échelle avec la suspension PedvaxHIB® mette en évidence certaines réactions défavorables qui n'ont pas été observées au cours des études cliniques. Les réactions défavorables suivantes ont été rapportées.

Systèmes sanguin et lymphatique

Lymphadénopathie

Hypersensibilité

Rares cas d'œdème angioneurotique

Système nerveux

Convulsions (y compris convulsions fébriles)

Peau

Abcès stérile au point d'injection; douleur au point d'injection

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Les réactions défavorables suivantes ont été associées aux vaccins polysaccharidiques contre *Haemophilus b* et à un autre vaccin conjugué contre *Haemophilus b* : convulsions, survenue précoce d'une infection à *Haemophilus b* et syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien de causalité n'a pu cependant être établi entre ces réactions et la vaccination^{38,39,41-44}.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

RÉSERVÉ À LA VOIE INTRAMUSCULAIRE

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU INTRADERMIQUE.

Le vaccin doit être utilisé tel qu'il est fourni. Aucune reconstitution n'est requise.

Agiter le flacon avant de retirer et d'injecter le vaccin. Une agitation vigoureuse est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension.

Les produits réservés à la voie parentérale doivent être examinés visuellement avant d'être administrés afin de déceler toute décoloration ou présence de particules étrangères. La suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] est une suspension blanche, légèrement opaque.

Injecter 0,5 mL de vaccin par voie intramusculaire, de préférence dans la face antéro-latérale de la cuisse ou dans la face externe de la partie supérieure du bras. Il faut s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré un vaisseau sanguin avant d'injecter le vaccin.

Il est essentiel d'utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet afin d'éviter de transmettre le virus de l'hépatite B ou d'autres agents infectieux d'une personne à une autre.

NOURRISSONS DE 2 À 6 MOIS

Les nourrissons âgés de 2 à 6 mois devraient recevoir deux doses (0,5 mL par dose) du vaccin en primovaccination à deux mois d'intervalle, ainsi qu'une dose de rappel à l'âge de 12 mois.

ENFANTS DE 7 À 11 MOIS

Les enfants non vaccinés âgés de 7 à 11 mois devraient recevoir deux doses (0,5 mL par dose) du vaccin à deux mois d'intervalle, ainsi qu'une dose de rappel à l'âge de 15 à 18 mois (ou le plus tôt possible après cette période), mais au moins deux mois après la deuxième dose.

ENFANTS DE 12 À 17 MOIS

Les enfants non vaccinés âgés de 12 à 17 mois devraient recevoir une seule dose (0,5 mL) du vaccin le plus tôt possible, ainsi qu'une dose additionnelle à l'âge de 18 mois ou plus tard, mais au moins deux mois après la première dose.

ENFANTS DE 18 À 59 MOIS

Les enfants âgés de 18 à 59 mois qui n'ont pas encore été vaccinés devraient recevoir une seule dose (0,5 mL) du vaccin.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**COMPOSITION**

La suspension PedvaxHIB® [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (complexe protéique méningococcique)] est une préparation vaccinale composée d'un polysaccharide couplé à une protéine; il a été démontré que cette préparation vaccinale stimule la production d'anticorps contre le polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b. Ce vaccin est préparé à partir du polysaccharide (polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP) hautement purifié de la capsule d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib, souche Ross). À l'aide d'une réaction chimique spécifique, le polysaccharide capsulaire est couplé par liaison covalente à un complexe protéique de la membrane externe (OMPC) de la souche B11 de *Neisseria meningitidis* du groupe sérologique B. La fabrication de cette préparation vaccinale comporte des modifications indépendantes du PRP et de l'OMPC en vue d'obtenir des dérivés dont l'interaction résulte en un vaccin conjugué dans lequel les composants sont liés de façon covalente. La liaison covalente entre le polysaccharide capsulaire et le complexe protéique nécessaire pour renforcer le pouvoir immunogène du polysaccharide peut être mise en évidence en provoquant une dégradation chimique des composants du produit conjugué qui mène à la formation d'un acide aminé unique. Cet acide aminé ne s'obtient que s'il y a eu une liaison covalente.

La dose de 0,5 mL de la suspension PedvaxHIB[®] renferme 7,5 µg de PRP d'*Haemophilus* de type b et 125 µg du complexe protéique de la membrane externe (OMPC) de *Neisseria meningitidis* comme ingrédients actifs, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : 225 µg d'aluminium sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (appelé antérieurement « hydroxyde d'aluminium »), 35 µg de borate de sodium (USP/NF) et du chlorure de sodium à 0,9 %. La suspension PedvaxHIB[®] ne contient ni lactose ni agent de conservation.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le vaccin à une température de 2 °C à 8 °C durant la livraison pour éviter que le vaccin ne perde de son efficacité.

Après la réception du vaccin, le conserver à une température de 2 °C à 8 °C.

NE PAS CONGELER.

PRÉSENTATION

La suspension PedvaxHIB[®] [vaccin conjugué contre *Haemophilus* b (complexe protéique méningococcique)] est offerte en boîte de 5 flacons à dose unique de 0,5 mL.

RÉFÉRENCES

1. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with *Hemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. JAMA 1985;253:521-9.
2. Schlech III WF, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. JAMA 1985;253:1749-54.
3. Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of *Hemophilus influenzae* type B bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Eng J Med 1984;310:1561-6.
4. Cadoz M, Denis F, Diop Mar I. Étude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. Bull WHO 59 1981;575-84.
5. Sell SH, Merrill RE, Doyne EO, Zimsky Jr. EP. Long-term sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatr 1972;49:206-17.
6. Taylor HG, Michaels R, Mazur P, Bauer R, Liden C. Intellectual, neuropsychological, and achievement outcomes in children six to eight years after recovery from *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatr 1984;74:198-205.
7. Progress Toward Elimination of *Haemophilus influenzae* type b Disease Among Infants and Children -- United States, 1987-1995. MMWR 1996;45(42):901-6.
8. Hay JW, et al. Cost-benefit analysis of two strategies for prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection, Pediatr 1987;80(3):319-29.
9. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Poly-saccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. MMWR 1985;34(15):201-5.
10. Redmond SR, Pichichero ME. *Hemophilus influenzae* type b disease: an epidemiologic study with special reference to daycare centers. JAMA 1984;252:2581-4.
11. Istre GR, Conner J, Broome C, Hightower A, Hopkins R. Risk factors for primary invasive *Haemophilus influenzae* disease: increased risk from daycare attendance and school age household members. J Pediatr 1985;106:190-5.

12. Fraser D, Darby C, Koehler R, Jacobs C, Feldman R. Risk factors in bacterial meningitis: Charleston County, South Carolina. *J Infect Dis* 1973;127:271-7.
13. Tarr PI, Peter G. Demographic factors in the epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in young children. *J Pediatr* 1978;292:884-8.
14. Granoff DM, Pandey J, Boies E, Squires J, Munson R, Suarez B. Response to immunization with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-pertussis vaccine and risk of *Haemophilus* meningitis in children with Km(1) immunoglobulin allotype. *J Clin Invest* 1984;74:1708-14.
15. Ambrosino DM, Schiffman G, Gotschlich E, Schur P, Rosenberg G, DeLange G, van Loghem E, Siber G. Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J Clin Invest* 1985;75:1935-42.
16. Coulehan JL, Michaels R, Hallowell C, Schults R, Welty T, Kuo JSC. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease among Navajo Indians. *Pub Health Rep* 1984;99:404-9.
17. Losonsky GA, Santosham M, Sehgal VM, Zwahlen A, Moxon ER. *Haemophilus influenzae* disease in the White Mountain Apaches: molecular epidemiology of a high risk population. *Pediatr Infect Dis* 1985;3:539-47.
18. Ward JI, Margolis HS, Lum MKW, Fraser DW, Bender TR. *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan Eskimos: characteristics of a population with an unusual incidence of disease. *Lancet* 1981;1:1281-5.
19. Ward JI, Fraser DW, Baraff LJ, Plikaytis BD. *Haemophilus influenzae* meningitis: a national study of secondary spread in household contacts. *N Engl J Med* 1979;301:122-6.
20. Ward J, Smith AL. *Haemophilus influenzae* bacteremia in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1976;88:261-3.
21. Bartlett AV, Zusman J, Daum RS. Unusual presentations of *Haemophilus influenzae* infections in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1983;102:55-8.
22. Santosham M, Reid R, Ambrosino DM, Wolff MC, Almeida-Hill J, Priehs C, Aspery KM, Garrett S, Croll L, Foster S, Burge G, Page P, Zacher B, Moxon R, Chir B, Siber GR. Prevention of *Haemophilus influenzae* type B infections in high-risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. *N Engl J Med* 1987;317:923-9.

23. Siber GR, Ambrosino DM, McIver J, Ervin TJ, Schiffman G, Sallan S, Grady GF. Preparation of human hyperimmune globulin to *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 1984;45:248-54.
24. Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr* 1973;52:637-45.
25. Robbins JB, Parke JC Jr, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res* 1973;7:103-10.
26. Kaythy H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983;147:1100.
27. Peltola H, Kaythy H, Sivonen A, Makela PH. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatr* 1977;60:730-7.
28. Ward JI, Broome CV, Harrison LH, Shinefield H, Black S. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: Lessons for the future. *Pediatr* 1988;81:886-93.
29. Daum RS, Marcuse EK, Giebink GS, Hall CB, Lepow ML, McCracken GH Jr, Peter G, Phillips CF, Wright HT Jr, Plotkin SA. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: Lessons from the past. *Pediatr* 1988;81:893-7.
30. Marburg S, Jorn D, Tolman RL, Arison B, McCauley J, Kniskern PJ, Hagopian A, Valla PP. Bimolecular chemistry of macromolecules: Synthesis of bacterial polysaccharide conjugates with *Neisseria meningitidis* membrane protein. *J Am Chem Soc* 1986;108:5282-7.
31. Letson GW et al. Comparison of active and combined passive/active immunization of Navajo children against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(111):747-52.
32. Data on file at Merck Sharp & Dohme Research Laboratories.
33. Einhorn MS, Weinberg GA, Anderson EL, Granoff PD, Granoff DM. Immunogenicity in infants of *Haemophilus influenzae* type B polysaccharide in a conjugate vaccine with *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein. *Lancet* 1986;299-302.
34. Ahonkhai VI, et al. *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate) (PedvaxHIB™): Clinical Evaluation. *Pediatr* 1990;85(4):676-81.

35. Lenoir AA, Weinberg GA, Einhorn MS, Pandey JP, Granoff DM. Response to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide *N. meningitidis* outer membrane protein (PS-OMP) conjugate vaccine in relation to Km(1) and G2m(23) allotypes. Twenty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. (Abstract #216) 134, 1986.
36. Mendelman PM, Feeley L, Bird S. et al. Immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide - *Neisseria meningitidis* conjugate vaccine in 7.5 µg liquid formulation: a comparison of three lots with the 15.0 µg lyophilized formulation. *Vaccine* 1997;15(6/7):775-81.
37. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canadian Immunization Guide, 4th Edition. Published by the Authority of the Minister of National Health and Welfare and in Collaboration with the Canadian Medical Association, Ottawa, Canada. 1993:13-4,41-4.
38. Mortimer Jr EA. Efficacy of *Haemophilus b* Polysaccharide vaccine: An enigma. *JAMA* 1988;260:1454-5.
39. Meekison W, Hutcheon M, Guasparini R, Arnott M, Scheifele D, Grace M, Humphreys G, Barreto L. Post-marketing surveillance of adverse effects following ProHIBit vaccine- British Columbia Canada. *Diseases Weekly Report*. 1989;15-28:143-5.
40. Goepp JP, et al. Persistent urinary antigen excretion in infants vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated with outer membrane protein from *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(1):2-5.
41. Milstein JB, Gross TP, Kuritsky JN. Adverse reactions reported following receipt of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: An analysis after one year of marketing. *Pediatr* 1987;80:270.
42. Black S, Shinefield HR, Northern California Permanente Medical Care Program Departments of Pediatrics Vaccine Study Group. b-CAPSA I *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine safety. *Pediatr* 1987;79:321-5.
43. D'Cruz OF, Shapiro DE, Spiegelman KN, Leicher CR, Breningstall GN, Khatri BO, Dobyys WB. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy (Guillain Barre syndrome) after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1989;115:743-6.
44. Institute of Medicine Adverse Events Associated with Childhood Vaccines Evidence Bearing on Causality. National Academy Press, Washington, D.C., 1994:260-1.

