

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SYNFLORIX^{MC}

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

Suspension injectable

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date d'approbation :
05 mai 2009

Numéro de contrôle :

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés
^{MC}SYNFLORIX est une marque de commerce utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	16
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	28

SYNFLORIX^{MC}

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intramusculaire	Suspension injectable 1 dose (0,5 mL) contient : Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 1 ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 4 ¹ 3 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 5 ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 6B ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 7F ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 9V ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 14 ¹ 1 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C ² 3 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F ³ 3 µg Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 23F ¹ 1 µg	Phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

¹ conjugué à une protéine D (dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*) comme porteur

² conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur

³ conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

DESCRIPTION

SYNFLORIX^{MC}, vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé, est un vaccin polysaccharidique conjugué 10-valent contre le pneumocoque qui utilise une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae* comme porteur pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F). Les sérotypes 18C et 19F sont conjugués à l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique respectivement. Tous les conjugués sont adsorbés sur du phosphate d'aluminium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SYNFLORIX^{MC} est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 2 ans contre les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae* et les maladies invasives causées par ces sérotypes (notamment la septicémie, la méningite, la pneumonie bactériémique, l'empyème pleural et la bactériémie). (Voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Personnes âgées (> 65 ans)

SYNFLORIX^{MC} n'a pas fait l'objet d'études chez des adultes de 65 ans et plus.

Enfants

Voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II.

CONTRE-INDICATIONS

SYNFLORIX^{MC} ne doit pas être administré aux personnes hypersensibles à l'un de ses constituants. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est de bonne pratique clinique d'effectuer une anamnèse (portant en particulier sur les antécédents vaccinaux et la survenue possible de manifestations indésirables) et un examen clinique avant la vaccination.

L'administration de SYNFLORIX^{MC}, comme celle de tout vaccin, doit être différée chez les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une légère infection, tel un rhume, ne justifie toutefois pas le report de la vaccination.

SYNFLORIX^{MC} ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données sur l'administration sous-cutanée de SYNFLORIX^{MC}.

SYNFLORIX^{MC} ne protège pas contre les sérogroupes de pneumocoques qui ne sont pas contenus dans le vaccin. Les réponses immunitaires observées ont varié d'un sérotype à l'autre (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II). Bien que l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et la protéine D (la protéine D est hautement conservée dans toutes les souches de *H. influenzae*, y compris les souches non typables) induisent une réponse immunitaire, l'immunisation par SYNFLORIX^{MC} ne remplace pas les vaccins administrés systématiquement contre la diphtérie, le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations officielles pour l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b.

Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'immunogénicité chez les enfants présentant un risque accru d'infection à pneumocoques (drépanocytose, dysfonction splénique congénitale ou acquise, infection par le VIH, malignité, syndrome néphrotique).

Les enfants qui présentent un déficit immunitaire attribuable à un traitement immunosuppresseur, à un défaut génétique, à une infection par le VIH ou à toute autre cause peuvent produire moins d'anticorps en réponse à la vaccination.

Un traitement antipyrétique prophylactique avant ou tout de suite après l'administration du vaccin peut réduire l'incidence et l'intensité des réactions fébriles. Cependant, des données portent à croire qu'une prophylaxie par l'acétaminophène pourrait réduire la réponse immunitaire à SYNFLORIX^{MC}. La pertinence clinique de cette observation et l'effet des agents antipyrétiques autres que l'acétaminophène restent à établir.

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'assurer une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en considération lorsqu'on administre les injections de primovaccination à un enfant très prématuré (né à 28 semaines de grossesse ou avant), surtout si l'enfant a des antécédents d'immaturité respiratoire. Les bienfaits de l'immunisation étant importants dans un tel cas, il ne faut pas différer la vaccination.

SYNFLORIX^{MC} est indiqué et destiné à être utilisé chez les enfants âgés de 24 mois ou moins. SYNFLORIX^{MC} doit être utilisé de façon adéquate en administrant la série vaccinale appropriée selon l'âge (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Hématologique

Comme tout autre vaccin injecté par voie intramusculaire, SYNFLORIX^{MC} doit être administré avec prudence aux sujets atteints de thrombocytopenie ou d'un trouble de saignement, car l'injection risque de provoquer des saignements chez ces sujets.

Immunitaire

Comme avec tous les vaccins injectables, bien que les réactions anaphylactiques surviennent rarement, il faut être prêt à offrir le traitement médical et la supervision nécessaires au cas où une telle réaction se produirait après l'administration du vaccin.

Certaines parties de la seringue contiennent du latex.

Comme dans le cas de tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les vaccinés.

Populations particulières

Femmes enceintes : Puisque SYNFLORIX^{MC} n'est pas destiné aux adultes, il n'existe pas de données valables sur son emploi chez la femme enceinte; il n'existe pas non plus d'études valables sur la reproduction chez l'animal.

Femmes qui allaitent : Puisque SYNFLORIX^{MC} n'est pas destiné aux adultes, il n'existe pas de données valables sur son emploi chez la femme qui allaite; il n'existe pas non plus d'études valables sur la reproduction chez l'animal.

Personnes âgées (> 65 ans) : SYNFLORIX^{MC} n'a pas fait l'objet d'études chez des adultes de 65 ans et plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Dans le cadre des essais cliniques, 12 879 doses de SYNFLORIX^{MC} ont été administrées comme primovaccination à 4595 enfants bien portants. SYNFLORIX^{MC} a été administré comme vaccination de rappel à 3870 enfants durant leur deuxième année de vie. Dans tous les essais, SYNFLORIX^{MC} était administré en concomitance avec les vaccins recommandés chez les enfants.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables n'a été observée avec les injections de primovaccination subséquentes à la première.

Une augmentation de la réactogénicité a été signalée après la vaccination de rappel par rapport à la primovaccination par SYNFLORIX^{MC}.

Les effets indésirables le plus souvent signalés après la primovaccination ont été la rougeur au point d'injection et l'irritabilité : ils ont été observés après 38,3 % et 52,3 % de toutes les doses respectivement. Ces mêmes effets ont été observés après 52,6 % et 55,4 % des doses de rappel respectivement. Dans la majorité des cas, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Les effets indésirables (après la primovaccination ou la vaccination de rappel) considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon la fréquence (voir le tableau 1).

Tableau 1 Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination

Fréquence	Effets indésirables
Très courants (≥ 1/10)	somnolence, perte d'appétit, douleur, rougeur, enflure au point d'injection, fièvre (température rectale ≥ 38 °C), irritabilité
Courants (≥ 1/100 à < 1/10)	induration au point d'injection, fièvre (température rectale > 39 °C)
Peu courants (≥ 1/1000 à < 1/100)	diarrhée, vomissements, hématome, saignement et nodule au point d'injection, fièvre (température rectale > 40 °C)*, pleurs anormaux, apnée chez les enfants très prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou avant).
Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	convulsions fébriles et non fébriles, éruption cutanée, urticaire, réactions allergiques (ex. : dermatite allergique, dermatite atopique, eczéma)

*signalée après la vaccination de rappel

La fréquence des effets indésirables locaux et généraux signalés sur demande dans les 4 jours suivant l'administration de chaque dose a été semblable avec SYNFLORIX^{MC} et PREVNAR[®] (voir le tableau 2).

Tableau 2 Pourcentage de sujets ayant signalé un effet indésirable local ou général dans les 4 jours (jours 0 à 3) après chaque dose de primovaccination et après la vaccination de rappel par SYNFLORIX^{MC} ou PREVNAR[®] dans le cadre de l'étude de base (10PN-PD-DIT-001) et de l'étude subséquente évaluant la vaccination de rappel (10PN-PD-DIT-007)

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	SYNFLORIX ^{MC}	PREVNAR [®]	SYNFLORIX ^{MC}	PREVNAR [®]	SYNFLORIX ^{MC}	PREVNAR [®]	SYNFLORIX ^{MC}	PREVNAR [®]
Symptôme local	n = 1230	n = 415	n = 1217	n = 414	n = 1216	n = 411	n = 735	n = 91
Douleur	35,5	27,2	27,8	26,8	22,8	23,4	56,6	49,5
Rougeur	37,3	38,3	37,6	39,1	37,8	36,3	51,7	57,1
Enflure	28,9	26,0	30,1	27,8	28,3	24,6	36,9	38,5

Symptôme général								
Fièvre ≥ 38 °C	36,7	30,1	35,3	39,6	25,6	31,4	33,3	36,3
Fièvre > 39 °C	2,0	1,4	2,2	2,4	1,8	2,4	3,3	7,7
Irritabilité	66,1	64,6	61,5	61,8	51,2	55,5	59,6	60,4
Somnolence	58,0	54,7	47,5	45,2	33,1	35,3	41,2	52,7
Perte d'appétit	29,8	28,4	23,7	23,4	16,9	21,9	31,3	34,1

Étude 10PN-PD-DIT-001 = 3 doses de SYNFLORIX^{MC} ou PREVNAR[®] + vaccin DTCa-HB-VPI/Hib, administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois

Étude 10PN-PD-DIT-007 = 1 dose de SYNFLORIX^{MC} ou PREVNAR[®] + vaccin DTCa-HB-VPI/Hib, administrée à l'âge de 12 à 18 mois

Enflure

Dans le cadre du programme clinique, la survenue d'une enflure importante (c'est-à-dire une enflure d'un diamètre > 50 mm, un œdème diffus visible ou une augmentation visible de la circonférence du membre) était signalée sur demande après une vaccination de rappel ou de rattrapage chez des sujets âgés d'au moins 11 mois. Une enflure importante au point d'injection de SYNFLORIX^{MC} a été signalée chez 7 sujets (parmi 2086) après une dose de rappel et chez 4 sujets (parmi 300) après une dose de rattrapage. Dans tous ces cas, l'enflure était localisée au point d'injection, s'est manifestée dans les trois jours suivant la vaccination et est disparue d'elle-même en l'espace de trois jours.

Effets indésirables graves

Cinq des 4145 sujets (0,1 %) ayant reçu SYNFLORIX^{MC} en primovaccination et deux des 1072 sujets ayant reçu PREVNAR[®] (0,2 %) ont subi un effet indésirable grave qui a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination. Dans les études évaluant la vaccination de rappel, quatre des 3725 sujets (0,1 %) ayant reçu SYNFLORIX^{MC} et aucun des 449 sujets ayant reçu PREVNAR[®] ont signalé un effet indésirable grave qui a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination.

Décès

Dans les études évaluant la primovaccination, deux décès sont survenus parmi les 4145 sujets ayant reçu SYNFLORIX^{MC} (total de 12 137 doses), soit un cas de mort subite du nourrisson et un cas de tumeur cérébrale. L'un des 1072 sujets ayant reçu PREVNAR[®] est décédé en raison d'une atrophie musculaire. Aucun des décès n'a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination. Aucun effet indésirable mortel n'a été signalé dans le cadre des études évaluant les vaccinations de rappel et de rattrapage.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Emploi avec d'autres vaccins

SYNFLORIX^{MC} peut être administré en même temps que n'importe quel des vaccins monovalents ou combinés suivants (notamment le vaccin DTCa-HB-VPI/Hib) : vaccin antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin contre l'hépatite B (HB), vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO), vaccin contre la varicelle, vaccin contre les méningocoques du sérogroupe C (conjugué à la protéine CRM₁₉₇ ou à l'anatoxine tétanique) et vaccin contre le rotavirus. Les différents vaccins injectables devraient toujours être administrés à des points d'injection distincts.

Les études cliniques ont démontré que l'administration concomitante des vaccins n'a pas eu d'effet sur les réponses immunitaires, à l'exception de la réponse au poliovirus de type 2 inactivé, pour laquelle les résultats n'ont pas été constants d'une étude à l'autre (taux de séroprotection variant de 78 % à 100 %). La pertinence clinique de cette observation reste à établir. On n'a observé aucune interférence négative avec les vaccins méningococciques conjugués, peu importe la protéine porteuse (protéine CRM₁₉₇ ou anatoxine tétanique). On a observé une augmentation de la production d'anticorps en réponse au conjugué Hib-AT et aux anatoxines diphtérique et tétanique.

Le profil d'innocuité des vaccins administrés en concomitance n'a pas semblé changer.

Emploi chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur

Comme avec d'autres vaccins, il est possible que le vaccin n'induisse pas une réponse adéquate chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Emploi en concomitance avec un traitement antipyrétique prophylactique

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités.

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il convient de tenir compte des recommandations officielles lorsqu'on administre SYNFLORIX^{MC}.

Il est recommandé d'administrer toute la série vaccinale aux sujets ayant reçu une première dose de SYNFLORIX^{MC}.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

Le calendrier de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 mL administrées à au moins un mois d'intervalle (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Les résultats disponibles semblent indiquer que l'administration des doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois induit une meilleure réponse immunitaire que l'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 3, 4 et 5 mois.

Il est recommandé d'administrer une dose de rappel au moins 6 mois après la dernière injection de primovaccination, de préférence à l'âge de 12 à 15 mois (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Nourrissons plus vieux et enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : Le calendrier de vaccination comporte 2 doses de 0,5 mL administrées à au moins un mois d'intervalle. Il est recommandé d'administrer une troisième dose au cours de la deuxième année de vie, au moins 2 mois après la dernière.

Enfants âgés de 12 à 23 mois : Le calendrier de vaccination comporte 2 doses de 0,5 mL administrées à au moins 2 mois d'intervalle.

La réponse immunitaire induite après 2 doses de SYNFLORIX^{MC} chez les enfants âgés de 12 à 23 mois est comparable à celle induite après 3 doses chez les nourrissons (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II). Bien que la réponse immunitaire à une vaccination de rappel après l'administration de 2 doses chez des enfants âgés de 12 à 23 mois n'ait pas fait l'objet d'une évaluation, une dose de rappel pourrait être nécessaire pour conférer une protection optimale. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois qui présentent un risque élevé de pneumococcie (comme les enfants présentant une drépanocytose, une asplénie, une infection par le VIH ou une maladie chronique et les enfants immunodéprimés), l'administration de 2 doses ne suffit pas toujours pour procurer une protection optimale.

Administration

Mode d'emploi des seringues préremplies : voir la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

SYNFLORIX^{MC} doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) chez les enfants.

Pendant l'entreposage de la seringue ou de la fiole, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant clair (incolore) peuvent se former, ce qui n'est pas un signe de détérioration.

L'administration du vaccin doit être précédée d'une inspection visuelle du contenu de la seringue ou de la fiole avant de l'agiter, de même qu'après : si des particules étrangères sont présentes ou que l'aspect physique semble anormal, jeter le vaccin.

Bien agiter avant d'administrer le vaccin.

Tout reste de vaccin ou déchet doit être jeté de façon conforme aux exigences locales.

SURDOSAGE

Données insuffisantes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Données épidémiologiques

Pneumococcie invasive

La pneumococcie invasive est une maladie grave qui survient quand des bactéries envahissent des sites normalement stériles. *S. pneumoniae* en est la principale cause. La pneumococcie invasive peut se manifester sous forme de bactériémie, de pneumonie bactériémique et de méningite. Même dans les pays développés où les normes en matière de soins de santé sont élevées, la pneumococcie invasive peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes, en particulier chez les enfants. La vaccination systématique par PREVNAR[®] a considérablement réduit l'incidence des pneumococcies invasives : une équipe de recherche de Calgary qui avait recueilli des données de surveillance dans la population générale de 1998 à 2004 a constaté que l'incidence globale des pneumococcies invasives chez les enfants âgés de 23 mois ou moins avait chuté de 81,6 % (ayant passé de 63,6 à 11,7 cas pour 100 000). Par contre, on assiste au Canada et à l'échelle mondiale à une émergence de cas attribuables à des sérotypes qui ne sont pas contenus dans ce vaccin. Les taux de pneumococcies invasives dues aux sérotypes 1, 7F et 19A ont augmenté chez les enfants, tandis que le sérotype 5 est à l'origine d'éclosions chez les adultes. Les causes de ces modifications épidémiologiques ne sont pas connues.

Mode d'action

SYNFLORIX^{MC} est un vaccin conjugué adsorbé qui se compose de 10 ingrédients actifs sous forme de polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *S. pneumoniae*. Chaque polysaccharide est conjugué à une protéine porteuse, soit une protéine D (PD), l'anatoxine tétanique (AT) ou l'anatoxine diphtérique (AD).

Les protéines porteuses (PD, AT et AD) fournissent des lymphocytes T qui aident les lymphocytes B à produire une réponse immunitaire pouvant être renforcée et ayant une forte affinité pour les antigènes polysaccharidiques, procurant ainsi une protection contre les infections bactériennes causées par *S. pneumoniae*.

La quantité d'anticorps polysaccharidiques capsulaires antipneumococciques produits en réponse au vaccin est mesurée par dosage immunoenzymatique (technique ELISA). Ces anticorps aident à protéger l'hôte en facilitant l'opsonisation des pneumocoques et, du même coup, la phagocytose. Il est possible de mesurer la capacité d'un échantillon de sérum à faciliter l'opsonisation des bactéries en effectuant un test d'opsonophagocytose *in vitro*. Il est généralement admis que l'activité opsonophagocytaire est le meilleur paramètre pour établir une corrélation fonctionnelle avec la protection contre les pneumococcies invasives (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. En cas de gel, jeter le vaccin.

Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

On doit administrer SYNFLORIX^{MC} dès que possible après l'avoir retiré du réfrigérateur. Les données de stabilité disponibles indiquent que si SYNFLORIX^{MC} n'est pas conservé au réfrigérateur, il demeure stable durant trois jours à des températures de 8 à 25 °C ou durant une journée à des températures de 25 à 37 °C, et peut être administré. Ces données ne sont toutefois pas des recommandations d'entreposage. Jeter le vaccin s'il a été exposé à des températures supérieures à 37 °C.

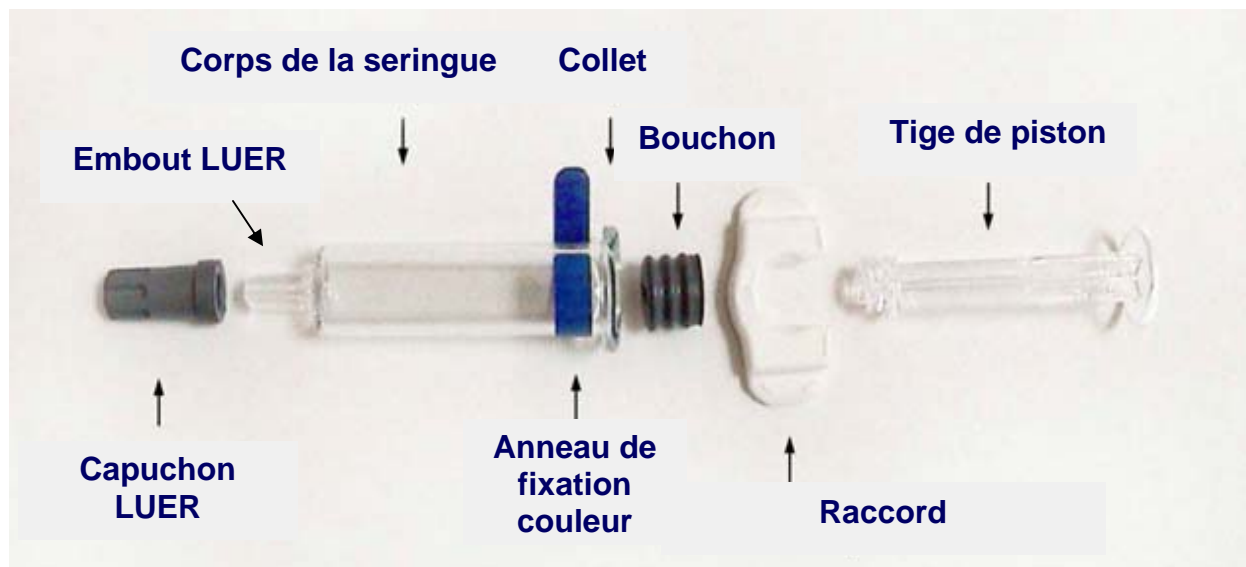
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

En raison de l'absence d'étude de compatibilité, SYNFLORIX^{MC} ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

Mode d'emploi des seringues préremplies

Ne pas retirer le raccord blanc de la seringue. Avant d'administrer le vaccin, veiller à ce que la tige du piston de la seringue soit fermement fixée au bouchon de caoutchouc en

tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance soit ressentie. NE PAS trop serrer. Retirer l'embout de la seringue LUER et le capuchon de l'aiguille. Fixer l'aiguille en exerçant une pression et en la faisant pivoter dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien reliée à la seringue.



PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

SYNFLORIX^{MC} est offert sous forme de suspension injectable.

Composition

Une dose (0,5 mL) contient :

Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme
¹ adsorbé sur du phosphate d'aluminium	0,5 milligramme d'Al ³⁺
² conjugué à la protéine D (dérivée d'une souche non typable de <i>Haemophilus influenzae</i>) comme porteur	9 à 16 microgrammes
³ conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur	5 à 10 microgrammes
⁴ conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur	3 à 6 microgrammes

Autres excipients : chlorure de sodium, eau pour injection

Conditionnement

SYNFLORIX^{MC} est offert comme suit :

Seringues préremplies

- 0,5 mL de suspension pour l'administration d'une seule dose dans des seringues préremplies (verre de type I) munies d'un bouchon de piston (butylcaoutchouc), avec ou sans aiguilles, en boîtes de 1 ou 10.

Certaines parties de la seringue contiennent du latex.

Fioles

- 0,5 mL de suspension pour l'administration d'une seule dose dans des fioles (verre de type I) munies d'un bouchon (butylcaoutchouc), en boîtes de 1, 10 ou 100.
- 1 mL de suspension pour l'administration de 2 doses dans des fioles (verre de type I) munies d'un bouchon (butylcaoutchouc), en boîtes de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

- Polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

Toutes les substances pharmaceutiques sont individuellement adsorbées sur du phosphate d'aluminium.

Caractéristiques du produit

L'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique et chacun des polysaccharides sont préparés par un processus de fermentation, d'inactivation et de purification d'isolats.

La protéine D est une protéine de surface de 40kD initialement dérivée d'une souche non typable de *H. influenzae* et maintenant produite par recombinaison.

Tous les polysaccharides sont conjugués et adsorbés sur du phosphate d'aluminium en préparation monovalente, puis sont mélangés pour obtenir la formulation finale du vaccin.

ESSAIS CLINIQUES

Tableau 3 Aspects démographiques et organisation de l'étude

N° de l'étude	Méthodologie	Calendrier de vaccination	Nombre de sujets [†]
Études évaluant la primovaccination			
10PN-PD-DIT-001	Étude multicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 1235 PREVNAR [®] = 415
10PN-PD-DIT-002*	Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire	À l'âge de 2 et 4 mois, ou à l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 351
10PN-PD-DIT-003	Étude unicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 70 PREVNAR [®] = 64
10PN-PD-DIT-005	Étude unicentrique contrôlée, à l'insu de l'observateur et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 4 et 6 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 119 Vaccin contre l'hépatite A = 121
10PN-PD-DIT-010	Étude unicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 3, 4 et 5 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 459
10PN-PD-DIT-011	Étude multicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 4 et 6 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 1158 PREVNAR [®] = 390
10PN-PD-DIT-013 [§]	Étude unicentrique ouverte et contrôlée	À l'âge de 3, 4 et 5 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 150
Études évaluant la vaccination de rappel			
10PN-PD-DIT-002 [¶]	Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire	À l'âge de 11 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 345
10PN-PD-DIT-007	Étude multicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire partielle	À l'âge de 12 à 18 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 1020 PREVNAR [®] = 92
10PN-PD-DIT-022	Étude unicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 12 à 16 mois	SYNFLORIX ^{MC} = 324

[†] Le nombre de sujets reflète la cohorte totale de vaccinés pour l'évaluation de l'innocuité.

* L'étude 10PN-PD-DIT-002 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : le nombre de sujets reflète les vaccinés évalués à la phase de primovaccination.

[§] L'étude 10PN-PD-DIT-013 portait à la fois sur la primovaccination, la vaccination de rappel et la vaccination de rattrapage : le nombre de sujets reflète les vaccinés évalués à la phase de primovaccination avant l'âge de 6 mois.

[¶] L'étude 10PN-PD-DIT-002 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : le nombre de sujets reflète les vaccinés évalués à la phase de vaccination de rappel.

Pneumococcies invasives

L'indication contre les pneumococcies invasives, notamment la septicémie, la méningite, la pneumonie bactériémique et la bactériémie, est conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS; voir les critères de l'OMS ci-après). Selon ces recommandations, l'homologation d'un nouveau vaccin conjugué contre les pneumococcies invasives peut se fonder sur la démonstration de sa non-infériorité immunologique par rapport au vaccin conjugué heptavalent avec protéine CRM₁₉₇ (PREVNAR[®]), qui est déjà homologué. Les données immunologiques sont présentées ci-après. Suivant les recommandations de l'OMS, l'efficacité de SYNFLORIX^{MC} contre les pneumococcies invasives n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude clinique. Cependant, une étude portant sur une formulation différente a démontré que le vaccin pouvait conférer une protection contre les otites moyennes aiguës causées par des pneumocoques (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Efficacité contre les OMA, dans la Partie II).

Critères de l'OMS

Selon les recommandations de l'OMS, l'homologation d'un nouveau vaccin conjugué contre les pneumococcies invasives peut se fonder sur la démonstration de sa non-infériorité immunologique par rapport à PREVNAR[®] en mesurant la quantité totale d'IgG anticapsulaires par dosage immunoenzymatique (technique ELISA).

Selon ces recommandations, le principal paramètre permettant de démontrer la non-infériorité immunologique est le pourcentage de sujets atteignant un seuil d'anticorps prédéterminé un mois après l'administration des trois doses de primovaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué. Étant donné que des seuils d'anticorps n'avaient pas été établis pour chaque sérotype particulier, l'OMS recommandait d'utiliser un seul et même seuil pour tous les sérotypes. Ce seuil était dérivé d'une analyse de l'ensemble des données de trois études sur l'efficacité de vaccins conjugués contre le pneumocoque et avait été établi à 0,35 µg/mL avec les tests ELISA de 2^e génération utilisés à l'époque. Le seuil d'anticorps choisi ne représente pas un niveau de protection individuelle.

Afin d'accroître la spécificité, des tests ELISA de 3^e génération, dont une étape d'adsorption du sérotype 22F, ont été mis au point. D'après les recommandations de l'OMS, il est nécessaire d'établir l'équivalence entre les tests ELISA de 3^e génération et ceux de 2^e génération. Des expériences ont démontré que des titres d'anticorps de 0,2 µg/mL selon les tests ELISA de 3^e génération utilisés par GSK équivalaient au seuil de référence de 0,35 µg/mL établi par l'OMS. Le seuil de 0,2 µg/mL a donc été utilisé pour démontrer la non-infériorité immunologique par rapport à PREVNAR[®] dans une étude comparative directe.

L'OMS exige également que la fonctionnalité des anticorps produits soit démontrée. L'opsonophagocytose (destruction des bactéries médiée par les anticorps) est reconnue comme étant le principal mécanisme de protection contre la pneumococcie. La capacité des anticorps induits par le vaccin à opsoniser les pneumocoques et favoriser leur destruction peut être mesurée *in vitro* par un test de l'activité opsonophagocytaire (OPA).

Le pourcentage de sujets ayant présenté des titres OPA ≥ 8 est le paramètre utilisé pour comparer les vaccins, bien que les données disponibles pour justifier l'utilisation de titres OPA ≥ 8 comme marqueur de protection soient insuffisantes à l'heure actuelle.

Finalement, il est également nécessaire de démontrer que le vaccin induit une mémoire immunologique aux fins d'homologation.

Selon les recommandations de l'OMS, des études post-commercialisation doivent être menées pour confirmer l'efficacité de tout nouveau vaccin antipneumococcique conjugué.

Résultats

Dans le cadre de l'étude de base n° 10PN-PD-DIT-001, des nourrissons ont été vaccinés selon un calendrier d'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois afin d'évaluer la non-infériorité immunologique par rapport à PREVNAR®. Cette étude multicentrique, contrôlée et à répartition aléatoire a été menée en Pologne, en France et en Finlande. La non-infériorité immunologique était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 96,5 % pour la différence entre les groupes (PREVNAR® moins SYNFLORIX^{MC}) quant au pourcentage de sujets ayant présenté des titres d'anticorps $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ était inférieure à 10 %.

Comme l'indique le tableau 4, la non-infériorité de SYNFLORIX^{MC} a été démontrée à l'aide de la technique ELISA pour tous les sérotypes, sauf 6B et 23F (limite supérieure de l'IC à 96,5 % de la différence entre les groupes $> 10 \%$). Pour les sérotypes 6B et 23F, respectivement, 65,9 % et 81,4 % des vaccinés ont atteint le seuil d'anticorps un mois après la troisième dose de primovaccination (comparativement à 79,0 % et 94,1 % pour PREVNAR®). La pertinence clinique de ces différences reste à établir. Pour ce qui est des autres sérotypes contenus dans les deux vaccins, de 95,4 % à 99,5 % des vaccinés ont atteint le seuil. Les pourcentages de vaccinés ayant atteint le seuil pour les trois sérotypes additionnels ont été de 97,3 %, 99,0 % et 99,5 % pour les sérotypes 1, 5 et 7F respectivement, ce qui était au moins aussi bon que la réponse induite par PREVNAR® contre l'ensemble des 7 sérotypes communs aux deux vaccins (95,8 %).

Tableau 4 Étude 10PN-PD-DIT-001 : analyse de non-infériorité par la technique ELISA

Anticorps	SYNFLORIX ^{MC}		PREVNAR®		Différence entre les % avec titres $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (PREVNAR® moins SYNFLORIX ^{MC})		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	%	IC à 96,5 %	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Le tableau 5 présente les pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de non-infériorité et les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps antipneumococciques après la troisième dose de primovaccination (calendrier d'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois) de même qu'avant et après la vaccination de rappel (à l'âge de 12 à 18 mois) par SYNFLORIX^{MC} ou PREVNAR[®] dans le cadre de l'étude de non-infériorité de base (10PN-PD-DIT-001) et de l'étude évaluant la vaccination de rappel (10PN-PD-DIT-007).

Après la primovaccination, les MGT pour les 7 sérotypes communs aux deux vaccins étaient moins élevées chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX^{MC} que chez ceux ayant reçu PREVNAR[®]. Par contre, la persistance des anticorps 8 à 12 mois après la dernière dose de primovaccination était semblable ou supérieure chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX^{MC} par rapport à ceux ayant reçu PREVNAR[®] pour tous les sérotypes, sauf le sérotype 14. Après la vaccination de rappel, les MGT étaient toujours moins élevées chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX^{MC} que chez ceux ayant reçu PREVNAR[®] pour la plupart des sérotypes communs aux deux vaccins (voir le tableau 5); cependant, les pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de 0,2 µg/mL étaient semblables pour les deux vaccins.

La même étude a démontré que SYNFLORIX^{MC} induit la production d'anticorps fonctionnels pour tous les sérotypes qu'il contient. Pour chacun des sérotypes communs aux deux vaccins, le pourcentage de sujets qui ont atteint des titres OPA ≥ 8 un mois après la troisième dose a varié de 87,7 % à 100 % avec SYNFLORIX^{MC} et de 92,1 % à 100 % avec PREVNAR[®]. La différence entre les deux vaccins quant au pourcentage de sujets ayant atteint des titres OPA ≥ 8 était inférieure à 5 % pour tous les sérotypes communs aux deux vaccins, y compris les sérotypes 6B et 23F.

Pour les sérotypes 1, 5 et 7F, les pourcentages de sujets vaccinés par SYNFLORIX^{MC} ayant atteint des titres OPA ≥ 8 ont été de 65,7 %, 90,9 % et 99,6 % respectivement après la primovaccination et de 91,0 %, 96,3 % et 100 % après la vaccination de rappel. Les titres OPA contre les sérotypes 1 et 5 ont été inférieurs à ceux obtenus pour les autres sérotypes, surtout après la primovaccination, ce qui pourrait se traduire par une moins grande efficacité contre ces sérotypes avant la dose de rappel qui induit une réponse anamnésique. La pertinence clinique de cette observation reste à établir, car dans les populations étudiées, la vaste majorité des pneumococcies invasives attribuables aux sérotypes 1 et 5 surviennent après l'âge d'un an. La réponse observée pour le sérotype 7F a été semblable à celle observée pour les 7 sérotypes communs aux deux vaccins.

Tableau 5 Pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de non-infériorité et MGT d'anticorps un mois après la primovaccination de même qu'avant et un mois après la vaccination de rappel – Études 10PN-PD-DIT-001 et -007

Sérotype	Moment	SYNFLORIX ^{MC}		PREVNAR [®]	
		% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT	% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT
1	Après la primovaccination	97,3 (96,1; 98,2)	1,05 (1,00; 1,10)	4,0 (2,3; 6,6)	0,03 (0,03; 0,03)
	Avant la vaccination de rappel	36,4 (31,3; 41,8)	0,14 (0,13; 0,16)	3,7 (0,8; 10,3)	0,03 (0,03; 0,04)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	1,53 (1,40; 1,68)	4,9 (1,4; 12,2)	0,04 (0,03; 0,05)
4	Après la primovaccination	97,1 (95,9; 98,0)	1,45 (1,38; 1,53)	100,0 (99,0; 100,0)	2,78 (2,58; 3,00)
	Avant la vaccination de rappel	57,3 (51,9; 62,6)	0,23 (0,21; 0,26)	67,9 (56,4; 78,1)	0,30 (0,25; 0,37)
	Après la vaccination de rappel	99,7 (98,4; 100,0)	3,35 (3,06; 3,67)	100,0 (95,9; 100,0)	4,40 (3,75; 5,15)
5	Après la primovaccination	99,0 (98,2; 99,5)	1,70 (1,62; 1,78)	1,9 (0,8; 3,8)	0,03 (0,03; 0,03)
	Avant la vaccination de rappel	67,2 (61,9; 72,1)	0,27 (0,25; 0,30)	6,0 (2,0; 13,3)	0,04 (0,04; 0,05)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	2,20 (2,00; 2,42)	6,1 (2,0; 13,7)	0,05 (0,04; 0,07)
6B	Après la primovaccination	65,9 (63,0; 68,7)	0,33 (0,30; 0,36)	79,0 (74,5; 83,1)	0,59 (0,51; 0,67)
	Avant la vaccination de rappel	67,0 (61,6; 72,0)	0,31 (0,27; 0,35)	30,7 (20,5; 42,4)	0,14 (0,11; 0,19)
	Après la vaccination de rappel	96,5 (93,9; 98,2)	1,94 (1,74; 2,17)	97,7 (91,9; 99,7)	3,53 (2,83; 4,41)
7F	Après la primovaccination	99,5 (98,8; 99,8)	1,72 (1,64; 1,80)	4,5 (2,7; 7,2)	0,04 (0,04; 0,04)
	Avant la vaccination de rappel	90,6 (87,0; 93,5)	0,57 (0,52; 0,62)	4,7 (1,3; 11,6)	0,03 (0,03; 0,04)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	3,50 (3,25; 3,76)	7,1 (2,6; 14,7)	0,04 (0,03; 0,05)
9V	Après la primovaccination	98,1 (97,1; 98,8)	1,32 (1,25; 1,38)	99,5 (98,1; 99,9)	2,68 (2,47; 2,91)
	Avant la vaccination de rappel	84,6 (80,3; 88,2)	0,54 (0,48; 0,60)	90,9 (82,2; 96,3)	0,62 (0,51; 0,76)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	3,25 (2,99; 3,53)	100,0 (95,9; 100,0)	6,09 (5,19; 7,15)
14	Après la primovaccination	99,5 (98,9; 99,9)	2,90 (2,75; 3,05)	99,5 (98,1; 99,9)	4,49 (4,07; 4,96)
	Avant la vaccination de rappel	79,8 (75,1; 83,9)	0,66 (0,56; 0,76)	93,3 (85,1; 97,8)	1,06 (0,82; 1,38)
	Après la vaccination de rappel	99,1 (97,4; 99,8)	5,56 (5,01; 6,18)	100,0 (95,8; 100,0)	9,29 (7,85; 10,99)

Sérotype	Moment	SYNFLORIX ^{MC}		PREVNAR [®]	
		% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT	% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT
18C	Après la primovaccination	96,0 (94,7; 97,1)	1,66 (1,56; 1,77)	98,9 (97,3; 99,7)	2,46 (2,25; 2,69)
	Avant la vaccination de rappel	70,4 (65,2; 75,2)	0,30 (0,28; 0,34)	72,3 (61,4; 81,6)	0,32 (0,26; 0,39)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	5,01 (4,60; 5,46)	100,0 (95,8; 100,0)	5,21 (4,44; 6,11)
19F	Après la primovaccination	95,4 (94,0; 96,5)	1,84 (1,71; 1,98)	99,2 (97,7; 99,8)	3,42 (3,16; 3,70)
	Avant la vaccination de rappel	78,4 (73,7; 82,6)	0,53 (0,46; 0,61)	44,7 (33,9; 55,9)	0,23 (0,17; 0,31)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	6,05 (5,46; 6,71)	100,0 (95,8; 100,0)	3,35 (2,83; 3,97)
23F	Après la primovaccination	81,4 (79,0; 83,7)	0,53 (0,50; 0,57)	94,1 (91,2; 96,3)	1,34 (1,18; 1,52)
	Avant la vaccination de rappel	60,9 (55,5; 66,2)	0,27 (0,23; 0,31)	55,8 (44,1; 67,2)	0,24 (0,19; 0,31)
	Après la vaccination de rappel	97,4 (95,0; 98,8)	2,38 (2,13; 2,66)	98,9 (93,8; 100,0)	6,67 (5,38; 8,26)

Autres données sur l'immunogénicité

Dans le cadre d'essais cliniques menés dans divers pays d'Europe (Finlande, France, Pologne, Allemagne, Danemark, Norvège, Slovaquie, Suède, Espagne et République tchèque) et au Chili, plus de 3300 sujets ont reçu SYNFLORIX^{MC} comme primovaccination selon divers calendriers de vaccination, soit à l'âge de 2, 3 et 4 mois, à l'âge de 3, 4 et 5 mois ou à l'âge de 2, 4 et 6 mois.

Dans trois essais cliniques menés en Europe (Danemark, Norvège, Slovaquie, Suède, Finlande, France et Pologne), plus de 1600 sujets ont reçu une quatrième dose (vaccination de rappel) de SYNFLORIX^{MC} entre l'âge de 11 mois et l'âge de 18 mois. Les tests ELISA et OPA ont démontré que l'administration d'une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie induit une réponse anamnestic pour les 10 sérotypes contenus dans le vaccin, témoignant ainsi de l'induction d'une mémoire immunitaire après les trois doses de primovaccination. Dans le cadre d'une étude, l'administration de polysaccharides pneumococciques non conjugués à l'âge de 13 mois après la primovaccination par SYNFLORIX^{MC} a également été suivie d'une augmentation marquée de la réponse immunitaire pour les 10 sérotypes, ce qui confirme là encore que SYNFLORIX^{MC} induit une mémoire immunitaire.

Une étude clinique a permis de démontrer que SYNFLORIX^{MC} peut être administré sans danger comme vaccination de rappel durant la deuxième année de vie aux enfants primovaccinés avec trois doses de PREVNAR[®]. Cette étude a révélé que la réponse immunitaire contre les 7 sérotypes communs aux deux vaccins était comparable après la vaccination de rappel. Par contre, étant donné que la primovaccination par PREVNAR[®] ne protège pas contre les sérotypes additionnels contenus dans SYNFLORIX^{MC} (1, 5, 7F), on doit s'attendre chez ces enfants à un niveau de protection inférieur contre les maladies causées par ces trois sérotypes par rapport à celles causées par les autres sérotypes.

Nourrissons âgés de moins de 6 mois :

Outre les calendriers de primovaccination de 3 doses, on a également évalué l'immunogénicité de SYNFLORIX^{MC} administré selon un calendrier de primovaccination de 2 doses chez des sujets âgés de moins de 6 mois. Aucun effet significatif sur le pourcentage de sujets ayant présenté des titres d'anticorps $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (ELISA) n'a été observé, mais le pourcentage de sujets ayant présenté des titres OPA ≥ 8 a été moins élevé pour certains sérotypes chez les sujets primovaccinés avec 2 doses que chez ceux primovaccinés avec 3 doses. Après la vaccination de rappel, des indices de déclenchement d'une réponse immunitaire ont été observés dans les deux groupes, bien que le pourcentage de sujets ayant présenté des titres OPA ≥ 8 était toujours moins élevé chez les sujets primovaccinés avec 2 doses pour certains sérotypes. Les différences observées après la vaccination de rappel, toutefois, n'étaient jamais supérieures à 10 %. La pertinence clinique de ces observations reste à établir. Le calendrier de 3 doses est recommandé pour assurer une protection optimale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants âgés de 7 à 11 mois et de 12 à 23 mois :

Une étude clinique a permis d'évaluer la vaccination de rattrapage chez deux groupes d'enfants âgés de 7 à 11 mois et de 12 à 23 mois. Les enfants âgés de 7 à 11 mois ont reçu 2 injections de primovaccination ainsi qu'une dose de rappel durant leur deuxième année de vie. Les réponses immunitaires après la vaccination de rappel par SYNFLORIX^{MC} chez ce groupe d'âge étaient généralement semblables à celles observées après la vaccination de rappel chez les nourrissons qui avaient reçu 3 injections de primovaccination avant l'âge de 6 mois.

La réponse immunitaire induite après deux doses de SYNFLORIX^{MC} chez les enfants âgés de 12 à 23 mois était comparable à celle induite après trois doses chez les nourrissons, sauf pour les sérotypes 18C et 19F : pour ces deux sérotypes, une meilleure réponse a été observée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. La nécessité d'administrer une dose de rappel après deux doses chez les enfants âgés de 12 à 23 mois n'a pas été établie.

Hyporéactivité

Aucun signe d'hyporéactivité n'a été observé après une vaccination de rappel par SYNFLORIX^{MC} ou par un vaccin antipneumococcique polysaccharidique.

Il n'existe pas de données permettant de savoir si l'administration d'un vaccin antipneumococcique polysaccharidique à des enfants primovaccinés par SYNFLORIX^{MC} peut entraîner une hyporéactivité à des doses supplémentaires du vaccin antipneumococcique polysaccharidique ou à un vaccin antipneumococcique conjugué.

Efficacité contre les otites moyennes aiguës (OMA)

L'essai POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), un vaste essai à double insu avec répartition aléatoire réalisé en République tchèque et en Slovaquie, a permis d'évaluer 2489 nourrissons ayant reçu un vaccin 11-valent expérimental (11Pn-PD) selon un calendrier de vaccination à l'âge de 3, 4 et 5 mois et de 12 à 15 mois. Le vaccin administré dans le cadre de cette étude contenait les 10 sérotypes qui entrent dans la composition de SYNFLORIX^{MC} ainsi que le sérotype 3; il renfermait 1 µg de chaque polysaccharide conjugué à une protéine D. Le sérotype 3 a été retiré de la formulation de SYNFLORIX^{MC} en raison de l'absence de protection contre les OMA causées par ce sérotype (voir le tableau 6) et du fait que la réponse mesurée par la technique ELISA était plus faible après la vaccination de rappel qu'après la primovaccination, contrairement aux réponses observées pour les autres sérotypes.

Tableau 6 Efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué (11Pn-PD) pour protéger les sujets contre tous les épisodes cliniques d'OMA et contre les OMA attribuables aux sérotypes contenus dans le vaccin antipneumococcique (cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole)

Type ou cause d'OMA	Nombre d'épisodes		Efficacité du vaccin		Valeur de <i>p</i>
	11Pn-PD <i>n</i> = 2455	Vaccin contre l'hépatite A	%	IC à 95 %	
Épisodes cliniques d'OMA	333	499	33,6	20,8 à 44,3	< 0,001
^Sérotypes contenus dans le vaccin antipneumococcique :					
Onze sérotypes regroupés	60	141	57,6	41,4 à 69,3	< 0,001
Sérotype 1	1	1	0,2	-149,5 à 93,6	0,999
Sérotype 3^	20	17	-17,1	-126,5 à 39,5	0,639
Sérotype 4	0	3	100,0	-27,8* à 100,0	-
Sérotype 5	0	0	-	-	-
Sérotype 6B	3	24	87,6	58,4 à 96,3	< 0,001
Sérotype 7F	0	1	100,0	-283,6* à 100,0	-
Sérotype 9V	3	8	62,6	-40,8 à 90,1	0,146
Sérotype 14	1	22	95,5	66,0 à 99,4	0,003
Sérotype 18C	3	5	40,1	-176,6 à 87,0	0,512
Sérotype 19F	24	43	44,4	8,3 à 66,3	0,021
Sérotype 23F	5	18	72,3	24,8 à 89,8	0,012

^ Vaccin 11-valent expérimental contenant le sérotype 3

*Approximation conservatrice selon la définition du taux d'attaque (IC asymptotique normalisé)

Aucune augmentation de l'incidence des OMA dues à d'autres pathogènes bactériens n'a été observée.

TOXICOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

Dans les études de pharmacodynamie primaires, le vaccin 10-valent proposé ou les vaccins 11-valents apparentés se sont révélés immunogènes chez la souris, le cobaye et le lapin. Plusieurs préparations 11-valentes de phase II ont été mises au point. Ces préparations renfermaient les mêmes sérotypes que ceux contenus dans le vaccin 10Pn-PD-DiT actuel ainsi que le sérotype 3; en outre, les protéines porteuses (protéine D, anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique) variaient d'une préparation à l'autre. Toutes les préparations vaccinales ont induit des IgG spécifiques aux polysaccharides pour tous les sérotypes chez les modèles animaux testés. La validité prédictive des résultats obtenus chez les modèles animaux pour établir l'immunogénicité chez l'homme n'est pas claire, et l'évaluation de la comparabilité de la réponse immunitaire entre les préparations vaccinales a été confirmée par les données cliniques. La voie d'administration intramusculaire a été utilisée pour l'analyse de l'immunogénicité, et la technique ELISA a été utilisée dans toutes les études pour déterminer les titres d'anticorps sériques contre chacun des sérotypes. Les sérums des souris et cobayes immunisés présentaient une activité fonctionnelle (opsonophagocytaire) *in vitro* contre plusieurs des sérotypes testés.

Deux études d'immunogénicité chez la souris ont démontré l'effet amplificateur de l'adjuvant sur la réponse immunitaire pour la plupart des sérotypes. Des données cliniques ont fourni d'autres justifications pour l'ajout au vaccin du phosphate d'aluminium comme adjuvant.

Pour ce qui est des données non cliniques sur la protéine D, protéine porteuse dérivée de *H. influenzae*, un modèle de jeune chinchilla atteint d'une otite moyenne a été utilisé pour démontrer que l'inoculation passive par les sérums d'enfants qui avaient reçu un vaccin 10-valent ou 11-valent conférerait une protection contre les otites moyennes causées par une souche non typable de *H. influenzae*. Le taux de protection contre l'otite moyenne obtenu avec les sérums transmis a été d'environ 34 %, et il n'y a pas eu de différence significative entre les deux vaccins.

Toxicologie chez l'animal

Bien qu'aucune étude évaluant la toxicologie de la formulation finale du vaccin SYNFLORIX^{MC} (10Pn-PD-DiT) n'ait été menée, des études toxicologiques ont été réalisées avec des vaccins 11-valents de composition semblable qui contenaient de plus grandes quantités d'antigènes, de protéines porteuses ou de résidus. Les formulations vaccinales utilisées dans ces études se sont révélées immunogènes et bien tolérées, sans indice de toxicité autre que des réactions au point d'injection qui se sont résorbées après un certain temps. On considère que les études de toxicité évaluant les vaccins 11-valents de composition semblable sont représentatives de la formulation finale du vaccin 10-valent 10Pn-PD-DiT proposé aux fins d'homologation.

Les effets néfastes que l'administration intramusculaire du vaccin 11Pn-PD-DiT pourrait avoir sur les paramètres cardiovasculaires et respiratoires ont fait l'objet d'une étude chez

des rats Wistar mâles anesthésiés, et on n'a observé aucun effet lié au traitement sur les paramètres cardiovasculaires et respiratoires mesurés dans cette étude.

La dose humaine de plusieurs vaccins 11-valents a été administrée au complet dans le cadre d'études de toxicité aiguë et à doses répétées chez le lapin; ces études n'ont révélé aucune toxicité générale ni toxicité de l'organe cible, démontrant ainsi que le vaccin était généralement sûr et bien toléré chez les espèces animales étudiées. On a observé une réaction inflammatoire locale qui avait tendance à diminuer avec le temps sans causer d'atteinte musculaire durable, comme c'est le cas avec d'autres vaccins contenant un adjuvant aluminique.

La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est une impureté résultant de la conjugaison des sérotypes polysaccharidiques à leurs protéines porteuses respectives. La toxicité, la mutagénicité et le pouvoir de sensibilisation de la DMAP ont été étudiées. La DMAP n'est pas mutagène et n'entraîne qu'une sensibilisation cutanée modérée chez le cobaye à des doses très élevées par rapport à la dose humaine du vaccin; elle ne présente donc aucun danger pour les vaccinés.

Cancérogenèse et mutagenèse

La capacité de SYNFLORIX^{MC} d'entraîner des effets cancérogènes ou génotoxiques n'a pas été évaluée.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été réalisée. Ce vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

RÉFÉRENCES

1. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Bruden D, Navarro C, Lovgren M *et al.* International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. *Emerg Infect Dis* 2008 Jan; 14(1): 25-33.
2. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30:100-121.
3. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30:122-140.
4. Hausdorff WP, Brueggemann AB, Hackell J, Scott JAG. Pneumococcal serotype epidemiology. In: *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine* (eds: G.R. Siber, K. P. Klugman, P. H. Makela), ASM Press: Washington, D.C. (2008 - in press)
5. Henckaerts I., Goldblatt D., Ashton L., Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:356-360.
6. Jakobsen H, Sigurdsson VD, Sigurdardottir S, Schulz D, Jonsdottir I. Pneumococcal serotype 19F conjugate vaccine induces cross-protective immunity to serotype 19A in a murine pneumococcal pneumonia model. *Infect Immun* 2003; 71:2956-2959.
7. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005 Nov 8; 173(10): 1149-51.
8. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J *et al.* Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Jun; 26(6): 468-72.
9. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740-748.
10. Quataert S., Kirch C., Quackenbush Wiedl L., Phipps D., Strohmeyer S. *et al.* Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, Lot 89-S. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2:590-597.

11. Romney MG, Hull MW, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T *et al.* Large community outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clin Infect Dis* 2008 Sep 15; 47(6): 768-74.
12. Vakevainen M, Eklund C, Eskola J, Kayhty H. Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*, evoked by pneumococcal conjugate vaccines, in infants. *J Infect Dis* 2001; 184:789-793.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

SYNFLORIX^{MC}

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de SYNFLORIX^{MC} pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYNFLORIX^{MC}. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

SYNFLORIX^{MC} est un vaccin qui aide à protéger votre enfant contre des maladies causées par certains types d'une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut entraîner des maladies graves, comme une méningite ou une infection sanguine.

SYNFLORIX^{MC} agit en aidant l'organisme de votre enfant à produire ses propres anticorps contre ces maladies, ce qui le protège.

Comme tout autre vaccin, SYNFLORIX^{MC} ne procure pas toujours une protection complète aux enfants vaccinés.

SYNFLORIX^{MC} ne protège pas contre les sérogroupes de pneumocoques qui ne sont pas contenus dans le vaccin.

Il se peut que SYNFLORIX^{MC} n'exerce pas son plein effet chez les enfants dont le système immunitaire est affaibli, par exemple en raison d'une infection par le VIH.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Voir la section Mises en garde et précautions.

Les ingrédients médicinaux sont :

- Polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

SYNFLORIX^{MC} contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection.

La présentation :

SYNFLORIX^{MC} est offert sous forme de suspension injectable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre enfant ne doit pas recevoir SYNFLORIX^{MC} s'il a déjà eu une réaction allergique à SYNFLORIX^{MC} ou à l'un de ses ingrédients. Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaison, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.

Précautions spéciales à prendre avec SYNFLORIX^{MC}

Si l'un ou l'autre des cas suivants s'applique à votre enfant, assurez-vous d'en informer votre médecin avant la vaccination :

- votre enfant présente une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Il pourrait être nécessaire d'attendre que votre enfant soit rétabli avant de procéder à la vaccination. La présence d'une infection légère, comme un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en à votre médecin avant l'administration du vaccin.
- votre enfant a un problème de saignement ou a des bleus facilement.
- votre enfant éprouve des difficultés respiratoires. Cela risque davantage de poser un problème dans les trois jours qui suivent la vaccination si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou avant).

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Veillez informer votre médecin de tout médicament que votre enfant prend présentement ou a pris dernièrement, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance, et de tout autre vaccin qu'il a reçu dernièrement.

L'effet de SYNFLORIX^{MC} pourrait être atténué si votre enfant prend un médicament qui réduit la capacité de son système immunitaire à combattre les infections.

SYNFLORIX^{MC} peut être administré en même temps que d'autres vaccins destinés aux enfants. Chaque type de vaccin différent est administré à un point d'injection distinct.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Posologie habituelle :

Habituellement, l'enfant vacciné reçoit un total de 3 injections et l'intervalle entre les injections est d'au moins un mois. L'enfant peut recevoir la première injection dès l'âge de 6 semaines. Si une injection supplémentaire (dose de rappel) est nécessaire, votre médecin vous le dira.

SYNFLORIX^{MC} est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou le haut du bras.

On vous informera de la date à laquelle votre enfant devrait recevoir l'injection suivante, s'il y a lieu.

Oubli d'une dose :

Si votre enfant manque une injection prévue, il est important de fixer un autre rendez-vous.

Assurez-vous que votre enfant reçoive toutes les doses du vaccin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments et vaccins, SYNFLORIX^{MC} peut occasionner des effets secondaires, bien que ce ne soit pas chez tous les enfants qui le reçoivent.

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés pendant les essais cliniques évaluant SYNFLORIX^{MC}.

Effets très courants (pouvant survenir après au moins une dose sur 10 du vaccin) :

- douleur, rougeur et enflure au point d'injection;
- fièvre (38 °C ou plus);
- somnolence;
- irritabilité;
- perte d'appétit.

Effet courant (pouvant survenir après moins d'une dose sur 10 du vaccin) :

- durcissement des tissus au point d'injection.

Effets peu courants (pouvant survenir après moins d'une dose sur 100 du vaccin) :

- caillot de sang, saignement et petite masse (bosse) au point d'injection;
- diarrhée, vomissements;
- pleurs inhabituels;
- arrêt temporaire de la respiration (apnée) si votre enfant est prématuré (né à 28 semaines de grossesse ou avant).

Effets rares (pouvant survenir après moins d'une dose sur 1000 du vaccin) :

- éruption cutanée, urticaire, réactions allergiques;
- convulsions fébriles (dues à une température élevée ou fièvre) ou non fébriles (sans fièvre).

Si l'un de ces effets devient grave ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

- Garder le vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser SYNFLORIX^{MC} après la date de péremption figurant sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.
- Par souci de protéger l'environnement, il faut éviter de jeter quelque médicament que ce soit dans les eaux usées ou les déchets ménagers.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des vaccins. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce vaccin, vous pouvez en faire mention à l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : **1-866-844-0018**
 par télécopieur (numéro sans frais) : **1-866-844-5931**
 par courriel : **caefi@phac-aspc.gc.ca**

par courrier :

Unité de l'innocuité des vaccins
Agence de la santé publique du Canada
130, Chemin Colonnade
IA 6502A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 mai 2009

© 2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés

^{MC}SYNFLORIX est une marque de commerce utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.