

MONOGRAPHIE

Menjugate[®]

Vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197

Norme interne

Poudre pour suspension

Vaccin pour une immunisation active

Fabriqué par :
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina 1
Sienne 53100 Italie
www.novartisvaccines.com

Importé par :
Merck Frosst Canada Ltée

N° de contrôle : 107297

Date de révision :
Le 6 septembre 2006

1084-a,9,06

Menjugate®

Vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197

Norme interne

Poudre pour suspension

Vaccin pour une immunisation active

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

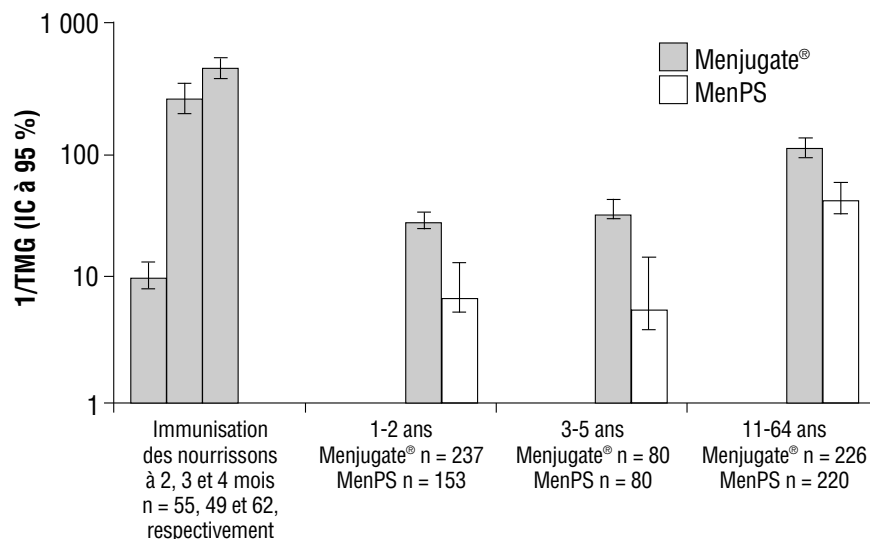
Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est utilisé pour la prévention de la méningite et de la septicémie causées par *Neisseria meningitidis* du groupe C chez les nourrissons et les personnes d'autres groupes d'âge. Menjugate® contient des oligosaccharides du méningocoque du groupe C conjugués à un vecteur protéique, soit un mutant non toxique de la toxine diphtérique appelé CRM197 (*Cross Reacting Material 197*). Le vaccin une fois reconstitué contient de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.

Comme le démontrent les résultats des études cliniques, Menjugate® est fortement immunogène^{1,2} et entraîne l'élaboration de taux protecteurs d'anticorps bactéricides³⁻⁵ chez un nombre significatif de sujets après la vaccination (voir la figure 1 ci-dessous)⁶⁻⁸. Les données des études chez les nourrissons, au cours desquelles on a utilisé un calendrier d'immunisation à 2, 3 et 4 mois, ont démontré que > 98 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps bactéricides sériques d'au moins 1:8 un mois après la deuxième et la troisième dose⁹. L'administration d'une dose de rappel à l'âge de 2 ans a déclenché une réponse anamnésique^{7,10}. Actuellement, la nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie¹¹.

Par rapport aux vaccins polysaccharidiques non conjugués homologués, Menjugate® entraîne une réponse immunitaire primaire supérieure chez les tout-petits, les enfants et les adolescents⁶, et comparable chez les adultes. De plus, il a été démontré que, contrairement aux vaccins polysaccharidiques non conjugués¹², Menjugate® déclenche la mémoire immunologique chez les nourrissons, les tout-petits et les enfants plus âgés^{7,9,10}.

Figure 1

Titres d'anticorps bactéricides 1 mois après la vaccination au moyen de Menjugate® ou d'un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (MenPS) en fonction de l'âge*



*Les nourrissons n'ont pas reçu le vaccin MenPS.

1/TMG (IC à 95 %) = valeur inverse du titre moyen géométrique (intervalle de confiance à 95 %)

Comme pour tout autre vaccin, aucune étude pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été menée avec Menjugate®. Les résultats de plusieurs études d'immunogénicité effectuées chez les animaux ont montré que les titres d'anticorps élaborés sont fonction de la dose de Menjugate® administrée (voir PHARMACOLOGIE).

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est indiqué pour une immunisation active chez les enfants à partir de 2 mois, les adolescents et les adultes, en vue de prévenir l'infection invasive par *Neisseria meningitidis* du sérotype C.

CONTRE-INDICATIONS

Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est contre-indiqué chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin et chez les sujets qui ont présenté des signes d'hypersensibilité après une administration antérieure de Menjugate®.

MISE EN GARDE

Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) ne protège pas contre les infections causées par des méningocoques de tout autre groupe (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y ou Z, y compris les méningocoques de groupe non défini). On ne peut pas garantir que la protection contre le méningocoque du sérotype C sera totale.

Les vaccins conjugués au CRM197 ne doivent pas être considérés comme des agents d'immunisation contre la diphtérie. Aucune modification du calendrier d'immunisation au moyen de l'anatoxine diphtérique n'est recommandée.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197), on doit se renseigner auprès de la personne vaccinée (ou du parent/tuteur) sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son dossier médical récent, y compris les antécédents d'immunisation, l'état de santé actuel et toute réaction défavorable reliée à une immunisation antérieure.

Avant d'injecter un produit biologique, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions d'usage pour prévenir les réactions allergiques ou autres. Comme dans le cas de tout autre vaccin injectable, on doit s'assurer de surveiller étroitement le patient et d'être en mesure d'administrer promptement un traitement médical advenant l'apparition, quoique rare, d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.

Bien que des symptômes de méningisme, telles la douleur ou la raideur au niveau de la nuque et la photophobie, aient été rapportés, il n'existe pas de données démontrant que le vaccin peut causer la méningite à méningocoque C. Il faut par conséquent demeurer vigilant car la survenue concomitante d'une méningite demeure possible.

L'infection par le VIH n'est pas une contre-indication à la vaccination au moyen de Menjugate®, mais ce vaccin n'a pas été évalué spécifiquement dans une population de patients immunodéprimés.

En présence de toute infection aiguë ou de maladie fébrile, on doit retarder l'administration de Menjugate® sauf si, de l'avis du médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand. Une maladie afébrile bénigne, telle une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne justifie généralement pas le report de la vaccination.

Menjugate® n'a pas été évalué chez les personnes présentant une thrombopénie ou d'autres troubles hémorragiques. Chez les sujets prédisposés à une hémorragie à la suite d'une injection intramusculaire, on doit soupeser les risques par rapport aux bienfaits de la vaccination.

On doit expliquer au parent/tuteur le calendrier d'immunisation propre à ce vaccin et les mesures à prendre pour contrer la fièvre. On doit également l'informer de rapporter toute réaction défavorable.

Interactions médicamenteuses

L'administration de Menjugate® conjointement avec les vaccins VPI, DCT, vaccin contre le Hib, DCaT, DT, dT et RRO, ou le vaccin VPO, ne diminue pas la réponse immunitaire à l'égard des antigènes de ces vaccins⁹. On ne doit pas cependant administrer Menjugate® dans la même seringue ni au même point d'injection que les autres vaccins. Des variations minimales ont été observées entre les études dans les TMG d'anticorps; cependant, la signification clinique, le cas échéant, de ces observations n'est pas établie. Le tableau 1 présente les données concernant la réponse immunologique de nourrissons aux vaccins administrés conjointement avec Menjugate® ou le vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), un mois après la troisième dose de l'un ou l'autre de ces deux vaccins. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration conjointe de Menjugate® et de vaccins destinés à prévenir l'hépatite B.

Tableau 1

Réponse des nourrissons aux antigènes du vaccin Pentacel^{MC}
(immunisation systématique) administré conjointement avec
Menjugate[®] ou un vaccin contre le VHB, 1 mois après la troisième
dose de l'un ou l'autre de ces deux vaccins

Étude multicentrique
auprès de nourrissons – Canada

Réponse aux antigènes du vaccin administré conjointement		Groupe		
		MenC n = 64	Vaccin contre le VHB n = 61	p
Polio type I	Titres d'anticorps ≥ 1:8 (%)	97 %	95 %	0,53
Polio type II	Titres d'anticorps ≥ 1:8 (%)	98 %	100 %	0,32
Polio type III	Titres d'anticorps ≥ 1:8 (%)	98 %	98 %	0,94
Anatoxine diphthérique	TMG (UI/mL)	4,7	1,9	< 0,001
	≥ 0,10 UI/mL (%)	100 %	100 %	1,0
Anatoxine tétanique	TMG (UI/mL)	2,4	2,5	0,76
	≥ 0,1 UI/mL (%)	100 %	100 %	1,0
		n = 91	n = 89	
Vaccin contre la coqueluche - antigène 69K	TMG (UE/mL)	31	36	0,29
Vaccin contre la coqueluche - antigène FHA	TMG (UE/mL)	26	31	0,12
Vaccin contre la coqueluche - antigène PT	TMG (UE/mL)	23	25	0,31
		n = 148	n = 148	
PRP-T/Hib	TMG (µg/mL)	3,1	3,7	0,28
	≥ 1,0 µg/mL (%)	81 %	83 %	0,40

UI = unités internationales

UE = unités ELISA

Pentacel^{MC} est une marque de commerce d'Aventis Pasteur.

Grossesse et allaitement

Les études chez les animaux n'ont mis en évidence aucun risque pour le fœtus relié à l'administration de Menjugate®. Cependant, comme il n'y a pas eu d'études menées chez l'humain, on recommande d'user de prudence chez les femmes enceintes et celles qui allaitent. On ne doit pas administrer Menjugate® aux femmes enceintes à moins qu'il y ait un risque certain d'infection par le méningocoque du groupe C, auquel cas on doit évaluer les risques éventuels par rapport aux bienfaits potentiels de la vaccination.

L'effet chez les enfants nourris au sein de l'administration de Menjugate® à la mère n'a pas été évalué. Chez la femme qui allaite, on recommande d'évaluer les risques éventuels en fonction des bienfaits escomptés avant de procéder à la vaccination.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Études cliniques

Dans les études cliniques contrôlées effectuées dans tous les groupes d'âge, les signes et les symptômes ont été suivis activement et enregistrés dans un journal à la suite de l'administration du vaccin.

Parmi les symptômes locaux à surveiller, les réactions les plus souvent rapportées par les personnes vaccinées ou les parents/tuteurs ont été une douleur au point d'injection, un érythème et une enflure. Ces réactions ont été généralement légères et ont disparu dans un intervalle de 24 à 72 heures après la vaccination.

Les symptômes généraux à surveiller et rapportés par les personnes vaccinées ou les parents/tuteurs ont été le plus souvent légers et ont disparu spontanément. Ce sont, entre autres : céphalées, malaise et myalgie chez les adolescents et les adultes; irritabilité, modification de l'appétit, diarrhée et fièvre chez les enfants plus jeunes. Ces symptômes généraux à surveiller ont aussi été rapportés chez les témoins et les sujets qui avaient reçu Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) conjointement avec d'autres vaccins.

Chez les nourrissons et les tout-petits, les symptômes courants après la vaccination ont été les suivants : pleurs, irritabilité, somnolence, sommeil perturbé, anorexie, diarrhée et vomissements. Cependant, on ne dispose pas de preuves indiquant que ces réactions étaient reliées à Menjugate® plutôt qu'aux vaccins administrés conjointement, en particulier le DCT.

Tout-petits à adultes

Le tableau 2 présente une analyse des réactions locales et générales survenues dans les 7 jours après l'administration d'une dose de Menjugate®. Les données proviennent de 11 études regroupant environ 1 400 sujets. La plupart des réactions locales et générales sont apparues le lendemain de la vaccination. En règle générale, on a rapporté un taux moins élevé de réactions locales et générales des jours 2 à 6 après la première dose du vaccin.

Tableau 2

Résumé des réactions locales et générales dans les 7 jours qui ont suivi l'administration d'une dose de Menjugate® en fonction du groupe d'âge au moment de l'inscription à l'étude*

	Pourcentage de sujets		
	1-2 ans n = 942	3-5 ans n = 198	11-64 ans n = 269
Point d'injection			
Douleur (Total)	22 %	25 %	81 %
Douleur intense	< 1 %	0 %	2 %
Fièvre (Total)	15 %	5 %	47 %
Fièvre élevée	< 1 %	1 %	8 %
Érythème (Total)	28 %	16 %	19 %
Érythème > 50 mm	< 1 %	0 %	1 %
Induration (Total)	16 %	7 %	24 %
Induration > 50 mm	< 1 %	0 %	1 %
Réactions générales			
Modifications de l'appétit	16 %	6 %	–
Somnolence	19 %	9 %	–
Pleurs inhabituels	4 %	1 %	–
Pleurs persistants	1 %	0 %	–
Irritabilité	30 %	10 %	–
Vomissements	9 %	5 %	–
Diarrhée	18 %	8 %	–
Éruption cutanée	9 %	4 %	–
Frissons	–	–	13 %
Nausées	–	–	16 %
Malaise	–	–	25 %
Myalgie	–	–	29 %
Arthralgie	–	–	16 %
Céphalées	–	–	34 %
Fièvre (≥ 38 °C)	9 %	4 %	2 %
Confinement à la maison à cause d'une réaction défavorable	–	–	7 %
Prise d'un analgésique / antipyrétique	25 %	9 %	18 %

* Résumé des données d'une méta-analyse de 11 études menées aux États-Unis, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et au Canada. L'enregistrement des réactions générales a varié selon le groupe d'âge. Certaines réactions n'ont pas été consignées dans toutes les études.

Dans les études cliniques où les sujets ont reçu Menjugate® ou un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque, la fréquence de la douleur et de la chaleur au point d'injection a été significativement plus faible avec Menjugate® chez les tout-petits et les enfants de 3 à 5 ans; aucune différence n'a été observée chez les sujets plus âgés. Une douleur intense a été rapportée chez 9 % des enfants de 3 à 5 ans immunisés avec un vaccin polysaccharidique alors qu'aucun cas n'a été signalé chez ceux qui avaient reçu Menjugate®. Les réactions générales significativement moins fréquentes chez les sujets vaccinés au moyen de Menjugate® ont été les suivantes : fièvre, modifications de l'appétit, irritabilité et recours à un analgésique/antipyrétique chez les tout-petits; irritabilité et recours à un analgésique/antipyrétique chez les enfants de 3 à 5 ans.

Chez les adolescents et les adultes, la fréquence de l'ensemble des réactions observées après l'immunisation a été similaire avec Menjugate® et un vaccin polysaccharidique. La seule différence rapportée dans ce groupe d'âge a été la douleur au point d'injection qui semblait durer plus longtemps chez les sujets vaccinés avec Menjugate® (72 heures) que chez ceux qui avaient reçu un vaccin polysaccharidique (48 heures). Cette différence est peut-être attribuable à l'hydroxyde d'aluminium, l'adjuvant présent dans Menjugate® mais non dans le vaccin polysaccharidique.

Nourrissons

Le tableau 3 présente un résumé des données provenant de deux études cliniques concernant l'innocuité chez les nourrissons qui ont reçu jusqu'à trois doses de Menjugate®, à partir de l'âge de 2 mois.

Tableau 3

Résumé des réactions locales et générales dans les 7 jours après la vaccination (1, 2 ou 3 injections de Menjugate®)

	Pourcentage de sujets	
	R.-U. (multicentrique) (n = 467)	Canada (multicentrique) (n = 175)
Âge lors de la 1^{re} dose	2 mois	2 mois
Calendrier	3 doses à 1 mois d'intervalle	3 doses à 2 mois d'intervalle
Vaccins administrés conjointement	DCT, Hib, VPO	DCaT, Hib, VPI (Pentacel)
Réactions locales		
Sensibilité	31 %	22 %
Érythème > 25 mm	7 %	0 %
Induration > 25 mm	4 %	0 %
Réactions générales		
Irritabilité	81 %	68 %
Somnolence	69 %	54 %
Modifications de l'appétit	46 %	39 %
Diarrhée	43 %	28 %
Vomissements	34 %	19 %
Éruption cutanée	16 %	—*
Fièvre (≥ 38 °C)	4 %	21 %
Pleurs aigus	38 %	—*
Pleurs persistants	16 %	4 %

*Données non recueillies

Dans une étude clinique contrôlée avec répartition au hasard menée auprès de nourrissons dans trois centres au Canada, le profil de Menjugate® administré à 2, 4 et 6 mois conjointement avec Pentacel (DCaT/Hib/VPI) a été semblable à celui observé dans des études antérieures chez des nourrissons (voir les tableaux 4 et 5). La fréquence de deux réactions locales, soit l'induration et l'érythème, a été plus élevée chez les sujets vaccinés avec Menjugate® que chez les témoins ayant reçu le vaccin contre le VHB; cependant, l'incidence de ces réactions était plus faible après l'administration de Menjugate® ou du vaccin contre le VHB qu'à la suite de l'injection du vaccin administré systématiquement (DCaT/Hib/VPI) chez les mêmes sujets. Ces différences observées entre les groupes qui ont reçu Menjugate® et le vaccin contre le VHB peuvent être reliées, du moins en partie, à une quantité plus faible d'hydroxyde d'aluminium dans le vaccin contre le VHB (0,5 mg par dose de vaccin contre le VHB comparativement à 1 mg par dose de Menjugate®). Les réactions défavorables générales les plus souvent rapportées ont été les suivantes : irritabilité, recours à un analgésique/antipyrétique, somnolence et modifications de l'appétit. La fréquence de ces réactions a été similaire chez les sujets vaccinés au moyen de Menjugate® et chez ceux ayant reçu le vaccin contre le VHB.

Tableau 4

**Réactions locales dans les 7 jours après la vaccination
Étude multicentrique auprès de nourrissons – Canada**

	Menjugate®		Vaccin contre le VHB		p	
	n = 175		n = 176		Menjugate® vs vaccin contre le VHB	
Réactions locales	Menjugate®	Pentacel	Vaccin contre le VHB	Pentacel	Vaccin à l'étude	Pentacel
Sensibilité (Total)	38 (22 %)	53 (30 %)	31 (18 %)	35 (20 %)	0,33	0,025
(Pleure lorsqu'il bouge la jambe utilisée pour la vaccination)	0	3 (2 %)	0	0		
Érythème (Total)	55 (31 %)	67 (38 %)	33 (19 %)	63 (36 %)	0,006	0,63
Érythème > 25 mm	0	5 (3 %)	0	4 (3 %)		
Induration (Total)	42 (24 %)	65 (37 %)	19 (11 %)	70 (40 %)	0,001	0,61
Induration > 25 mm	0	6 (3 %)	1 (1 %)	2 (1 %)		

Tableau 5

**Réactions générales dans les 7 jours après la vaccination
Étude multicentrique auprès de nourrissons – Canada**

Réactions générales	Menjugate® n = 175	Vaccin contre le VHB n = 176	p
Modifications de l'appétit	68 (39 %)	63 (36 %)	0,55
Somnolence	94 (54 %)	98 (56 %)	0,71
Pleurs persistants	7 (4 %)	4 (2 %)	0,35
Irritabilité	119 (68 %)	124 (70 %)	0,62
Vomissements	34 (19 %)	39 (22 %)	0,53
Diarrhée	49 (28 %)	44 (25 %)	0,52
Température rectale ≥ 38 °C	37 (21 %)	47 (27 %)	0,22
Utilisation d'analgésique/antipyrétique requise	96 (55 %)	105 (60 %)	0,36

Dans les études cliniques avec Menjugate®, environ 6 700 sujets (nourrissons à adultes) ont été évalués/suivis en vue de déceler la survenue de réactions défavorables graves. Quatre réactions défavorables graves ont été considérées comme étant peut-être reliées au vaccin. Il y a eu un cas rapporté de chacune des réactions suivantes : hypotonie, syndrome des cris perçants, éruptions maculo-papuleuses et agitation. Toutes ces réactions sont survenues dans une étude menée au su auprès de nourrissons au Royaume-Uni au cours de laquelle on avait administré Menjugate® conjointement avec le DCT, le vaccin contre le Hib et le VPO. Comme ces réactions ont déjà été rapportées après l'administration du DCT seul, on n'a pas pu établir une relation de cause à effet avec la vaccination au moyen de Menjugate®.

Surveillance après la commercialisation du produit (tous les groupes d'âge)

Les réactions les plus souvent rapportées comme étant peut-être reliées au vaccin après la commercialisation du produit ont été les suivantes : étourdissements, fièvre, céphalées, nausées, vomissements et évanouissements.

Les fréquences mentionnées ci-dessous sont fondées sur les taux des réactions rapportées spontanément après l'administration de Menjugate® et d'autres vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C utilisés au Royaume-Uni. On a calculé les fréquences en utilisant le nombre de rapports reçus comme numérateur et le nombre total de doses distribuées comme dénominateur. Pendant les six premiers mois d'utilisation de Menjugate® au Royaume-Uni, plus de 5,6 millions de doses ont été distribuées dans ce pays. De plus, au cours de cette période, près de 12 millions de doses de vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C d'autres fabricants ont aussi été distribuées au Royaume-Uni.

Réactions immunitaires

Très rares (< 0,01 %) : lymphadénopathie, anaphylaxie, réactions d'hypersensibilité, y compris bronchospasme, œdème facial et œdème angioneurotique.

Réactions du système nerveux

Très rares (< 0,01 %) : étourdissements, convulsions, y compris convulsions fébriles, évanouissements, hypoesthésie, paresthésie et hypotonie.

On a rapporté, quoique très rarement, des cas de convulsions à la suite de la vaccination au moyen de Menjugate®; en règle générale, les sujets se sont rétablis rapidement. Certains des cas de convulsions étaient peut-être en réalité des évanouissements. La fréquence rapportée de convulsions était inférieure au taux de base d'épilepsie chez les enfants. Les convulsions chez les nourrissons ont généralement été associées à de la fièvre et étaient probablement des convulsions fébriles.

Réactions gastro-intestinales

Très rares (< 0,01 %) : vomissements et nausées.

Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rares (< 0,01 %) : éruption cutanée, urticaire et prurit.

Réactions de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif ou osseux

Très rares (< 0,01 %) : arthralgie.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

Nourrissons de 2 mois à 12 mois : trois doses de 0,5 mL chacune, administrées à intervalles d'au moins 1 mois.

Enfants de plus de 12 mois, adolescents et adultes : une seule dose de 0,5 mL.

Administration

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse ou intradermique. Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est destiné à une injection intramusculaire profonde seulement, de préférence dans la région antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

On doit veiller à ne pas injecter le vaccin dans un vaisseau sanguin.

Administration avec d'autres vaccins

Menjugate® ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans une même seringue. On doit utiliser des points d'injection différents lorsqu'on administre plusieurs vaccins le même jour.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Le produit est présenté dans un flacon sous forme de poudre lyophilisée blanche (Menjugate®) accompagné d'un flacon ou d'une seringue de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium. Après sa reconstitution, le vaccin est une suspension homogène légèrement opaque, sans particules étrangères.

Composition

Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est présenté sous forme de poudre pour suspension injectable. La dose de 0,5 mL du vaccin reconstitué contient 10 µg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe C conjugués à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (12,5 µg à 25,0 µg)¹³. La formulation lyophilisée finale contient aussi les excipients suivants : mannitol, phosphate de sodium monobasique monohydraté et phosphate de sodium dibasique heptahydraté. Le produit lyophilisé est reconstitué avec un diluant à propriété adjuvante qui contient de l'hydroxyde d'aluminium (1,0 mg par dose de 0,5 mL) et du chlorure de sodium dans de l'eau stérile pour injection.

Menjugate® ne renferme aucun agent de conservation.

Stabilité et entreposage

Principales conditions d'entreposage : Conserver Menjugate® à une température se situant entre +2 °C et +8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Les données des études sur la stabilité ont permis de fixer à 36 mois la durée de conservation du vaccin. Les dates d'expiration inscrites sur les flacons de Menjugate® et les flacons ou les seringues de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium peuvent

différer. Les professionnels de la santé sont avisés que l'on doit respecter la date inscrite sur l'emballage extérieur, qui est la plus rapprochée des deux. La boîte et TOUT son contenu doivent être jetés à la date d'expiration inscrite sur l'emballage extérieur.

On doit utiliser Menjugate® immédiatement après sa reconstitution.

Autre possibilité pour l'entreposage (avant la reconstitution) : Ne pas entreposer à une température supérieure à 25 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Utiliser le produit dans les 6 mois qui suivent son retrait du réfrigérateur (+2 °C à +8 °C) ou avant la date d'expiration indiquée sur l'emballage extérieur (le premier des deux événements qui survient prévaut).

Reconstitution

Il faut respecter les directives suivantes pour la reconstitution de Menjugate® lyophilisé.

Utiliser une méthode aseptique.

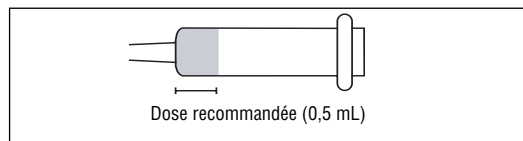
Menjugate® et **flacon** de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium : Agiter doucement le flacon de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium. Retirer 0,6 mL de diluant et incorporer cette quantité dans le flacon de Menjugate®. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute (l'antigène se liera ainsi à l'adjuvant). En utilisant une autre aiguille de calibre approprié, retirer 0,5 mL du vaccin reconstitué; s'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air.

Menjugate® et **seringue** de diluant renfermant l'hydroxyde d'aluminium : Agiter doucement la seringue de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium. Retirer le protège-embout de la seringue et installer une aiguille de calibre approprié. Utiliser tout le contenu de la seringue (0,6 mL de suspension) pour reconstituer le vaccin dans le flacon de Menjugate®.

Agiter doucement le flacon de poudre reconstituée jusqu'à ce que celle-ci soit dissoute (l'antigène se liera ainsi à l'adjuvant). Retirer tout le contenu du flacon dans la seringue. Il est normal qu'il reste un peu de vaccin reconstitué dans le flacon après le retrait de la dose.

On peut comparer la quantité de vaccin reconstitué dans la seringue à l'échelle du dessin ci-dessous pour s'assurer que l'on a retiré une dose suffisante.

On doit utiliser une nouvelle aiguille de longueur et de calibre appropriés pour administrer le vaccin par voie intramusculaire. S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'administrer le vaccin.



PRÉSENTATIONS

Menjugate® et **flacon** de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium : Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est offert sous forme de dose unique de 0,5 mL (un flacon de vaccin lyophilisé et un flacon de diluant). Le vaccin est offert en conditionnements de 1 dose et de 5 doses. Le diluant et le vaccin lyophilisé sont présentés dans des flacons de verre de Type I munis de bouchons en caoutchouc butyle bromé.

Menjugate® et **seringue** de diluant renfermant de l'hydroxyde d'aluminium : Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197) est offert sous forme de dose unique de 0,5 mL (un flacon de vaccin lyophilisé et une seringue de diluant). Le produit est disponible en emballage de 1 dose. Le vaccin lyophilisé est présenté dans des flacons de verre de Type I munis de bouchons en caoutchouc butyle bromé. Le diluant contenant de l'hydroxyde d'aluminium est présenté dans des seringues de verre de Type I munies d'un bouchon et d'un protège-embout en caoutchouc de Type I.

PHARMACOLOGIE

Comme pour tout autre vaccin, aucune étude pharmacodynamique ou pharmacocinétique n'a été effectuée avec Menjugate® (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197).

Immunogénicité chez l'animal

Plusieurs études ont été effectuées chez les souris et les cobayes en vue d'évaluer l'immunogénicité de différentes doses du vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197 (ci-après appelé vaccin conjugué MenC) associé ou non à un adjuvant à base d'hydroxyde d'aluminium, administrées par injection sous-cutanée. Les résultats de ces études ont démontré que les titres d'anticorps élaborés étaient fonction de la dose du vaccin et qu'ils étaient plus élevés lorsque le vaccin conjugué MenC était associé à l'adjuvant. Plus la dose était forte, plus le nombre d'animaux qui ont répondu à la vaccination était élevé.

Une étude a été menée en vue d'évaluer l'immunogénicité chez des nourrissons babouins¹⁴. Cinq nourrissons babouins (1,5 à 4 mois) par groupe ont reçu trois injections intramusculaires (0,5 mL chacune) du vaccin conjugué MenC en association avec un vaccin conjugué contre le Hib, reconstitué dans un diluant à base d'hydroxyde d'aluminium ou un soluté tampon phosphate. Les injections ont été administrées à quatre semaines d'intervalle.

Les titres d'anticorps sériques à l'égard du vaccin conjugué MenC ont été déterminés par une technique de dosage immunoenzymatique (ELISA). On a également mesuré, en utilisant le complément, l'activité bactéricide contre *N. meningitidis* du groupe C.

Le vaccin conjugué MenC a été bien toléré; on n'a observé aucun signe de réactions locales spécifiques au point d'injection lorsque les animaux ont été examinés quatre semaines après la vaccination. Après deux injections, les titres d'anticorps (bactéricides) contre le méningocoque du groupe C chez les animaux immunisés au moyen du vaccin conjugué MenC associé à un adjuvant à base d'hydroxyde d'aluminium ont été élevés alors qu'ils sont demeurés faibles en tout temps lorsque le vaccin conjugué MenC a été reconstitué dans un soluté tampon phosphate (sans propriété adjuvante). Les résultats de la mesure de l'activité bactéricide ont corroboré ceux du test ELISA.

TOXICOLOGIE

La toxicité d'une dose unique ou de doses multiples administrées par voie intramusculaire d'un vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué au CRM197 (équivalent de Menjugate®) a été évaluée chez les lapins. Dans chacune des études, on a injecté aux lapins la dose recommandée chez l'humain. Cinq études ont été effectuées conformément aux Bonnes pratiques de laboratoire¹⁵ :

- Étude sur la toxicité d'une dose unique intramusculaire

Le vaccin a été bien toléré. On a observé une légère inflammation transitoire au point de l'injection intramusculaire; ceci correspondait aux observations faites après l'administration d'autres produits contenant de l'aluminium.

- Étude sur la toxicité subaiguë de doses répétées (trois injections intramusculaires)

L'administration de trois doses du vaccin a été bien tolérée (aucune réaction sur le plan clinique, y compris irritation cutanée, effets sur la température corporelle ou le poids, sur les constantes hématologiques ou biochimiques, sur la fonction oculaire ou sur le poids des organes). L'examen microscopique du muscle au point d'injection a révélé une légère inflammation. Les signes inflammatoires bénins ont généralement disparu en 2 semaines.

- Étude sur la toxicité subaiguë de doses répétées (cinq injections intramusculaires)

L'administration de cinq doses du vaccin a été bien tolérée (aucune réaction sur le plan clinique, y compris irritation cutanée, effets sur la température corporelle ou le poids, sur les constantes hématologiques ou biochimiques, sur la fonction oculaire ou sur le poids des organes). L'examen du muscle au point d'injection a révélé une inflammation légère ou modérée. Les signes inflammatoires ont généralement disparu en 2 semaines.

- Étude sur la détermination de la dose ayant des effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus (huit injections intramusculaires)

Trois doses du vaccin ont été administrées avant la conception et les cinq autres au cours de la gestation. On n'a observé aucun signe clinique de toxicité pour la mère ni d'effets reliés au vaccin sur l'aspect extérieur des fœtus.

- Étude évaluant les effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus (huit injections intramusculaires)

Trois doses du vaccin ont été administrées avant la conception et les cinq autres au cours de la gestation. On n'a observé aucun signe clinique de toxicité pour la mère ni d'effets reliés au vaccin pour le fœtus, selon l'examen de l'aspect extérieur, des tissus mous, du squelette et de divers paramètres de croissance.

Dans l'ensemble, le vaccin a été bien toléré et les observations au point d'injection correspondaient aux réactions reliées à l'administration de tout vaccin associé à un adjuvant à base d'aluminium.

BIBLIOGRAPHIE

1. Granoff DM, Maslanka SE, Carlone GM et al. A modified enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of antibody responses to meningococcal C polysaccharide that correlate with bactericidal responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:479-85.
2. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE et al. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:156-67.
3. Mandrell RE, Azmi FH, Granoff DM. Complement-mediated bactericidal activity of human antibodies to poly α 2 \rightarrow 8 N-acetylneuraminic acid, the capsular polysaccharide of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Infect Dis* 1995;172:1279-89.
4. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-26.
5. Santos G, Wacknov B, Borrow R et al. Comparison of bactericidal assays used to measure immunological responses to vaccines developed against *Neisseria meningitidis* serogroup C. ICAAC 2000; 17-20 October 2000; Toronto, Canada (accepted for poster presentation).
6. Choo S, Zuckerman J, Goilav C et al. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000;18:2686-92.
7. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ et al. Induction of immunologic memory by conjugated versus plain meningococcal polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1685-9.
8. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ et al. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of multiple doses of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000;283:1826-7.
9. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2795-801.
10. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001;183:160-3.
11. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski E et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *The Lancet* 2001;357:195-6.
12. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001;285:177-81.
13. Rappuoli R. Isolation and characterization of *Corynebacterium diphtheriae* nontandem double lysogens hyperproducing CRM197. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:560-4.
14. Granoff DM, McHugh YE, Raff HV et al. MF59 adjuvant enhances antibody responses of infant baboons immunized with *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* group C oligosaccharide-CRM197 conjugate vaccine. *Infect Immun* 1997;65:1710-5.
15. Données consignées aux dossiers.

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina 1
Sienne 53100 Italie

Importé par :



MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA