

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PENTACEL^{MD}

Act-HIB^{MD} reconstitué avec QUADRACEL^{MD}

**Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec
anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés
au vaccin antipoliomyélitique inactivé**

Chaque dose de 0,5 mL contient :

Polysaccharide capsulaire de phosphate de polyribosylribitol purifié (PRP) de *Haemophilus influenzae* de type b en liaison covalente à 18 – 30 µg de protéine tétanique : 10 µg

anatoxine diphtérique : 15 Lf, anatoxine tétanique : 5 Lf

vaccin anticoquelucheux acellulaire [anatoxine coquelucheuse (AC) : 20 µg , hémagglutinine filamenteuse (FHA) : 20 µg , pertactine (PRN) : 3 µg, fimbriae de types 2 et 3 (FIM) : 5 µg]

Vaccin antipoliomyélitique trivalent inactivé cultivé sur cellules Vero (VPIv) :

type 1 (Mahoney) : 29 unités d'antigène D,

type 2 (MEF1) : 7 unités d'antigène D et type 3 (Saukett) : 26 unités d'antigène D

Produit reconstitué injectable

(pour une immunisation active contre *Haemophilus influenzae* de type b,
la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite)

Code ATC : J07CA06

Sanofi Pasteur Limitée
Toronto (Ontario) Canada
www.sanofi.ca

et

Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Date d'approbation initiale :
12 mai 1997

Date de révision :
26 janvier 2023

N° de contrôle de la présentation : 261020

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2023-01
2 Contre-indications	2023-01
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 4.5 Dose oubliée	2023-01
6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage	2023-01
7 Mises en garde et précautions, Généralités, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants	2023-01

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	13

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

7.1.1	Femmes enceintes.....	13
7.1.2	Allaitement	13
7.1.3	Enfants.....	13
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
14.2	Immunogénicité.....	28
15	MICROBIOLOGIE	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- PENTACEL^{MD} est indiqué pour la primo-vaccination des nourrissons, à partir de l'âge de 2 mois, et des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans (avant leur 7^e anniversaire), contre l'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)¹.

1.1 Enfants

PENTACEL^{MD} n'est pas indiqué pour les enfants âgés de moins de 2 mois ou de 7 ans ou plus.

1.2 Personnes âgées

PENTACEL^{MD} n'est pas indiqué pour les adultes ni pour les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Il est recommandé que toute réaction d'hypersensibilité générale connue à l'un des composants de PENTACEL^{MD} ou toute réaction mettant en jeu le pronostic vital après une précédente administration du vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants constitue une contre-indication à la vaccination¹ (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE). Comme nous ne savons pas quel composant du vaccin peut être responsable, aucun des composants ne doit être administré. Sinon, ces personnes peuvent être envoyées chez un allergologue afin d'évaluer si d'autres vaccinations sont possibles.

Troubles neurologiques aigus

Les événements suivants constituent des contre-indications à l'administration de tout vaccin anticoquelucheux, y compris PENTACEL^{MD} :

Encéphalopathie (p. ex. coma, diminution du niveau de conscience, crises d'épilepsie prolongées) dans les 7 jours suivant une dose précédente d'un vaccin anticoquelucheux qui n'est pas attribuable à une autre cause identifiable.

Trouble neurologique progressif, y compris spasmes infantiles, épilepsie non maîtrisée, encéphalopathie progressive. Le vaccin anticoquelucheux ne doit pas être administré aux personnes présentant de tels états pathologiques avant qu'un traitement n'ait été établi et que l'état se soit stabilisé.

¹ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour la vaccination de routine, PENTACEL^{MD} est recommandé sous forme d'une série de 4 doses, avec une seule dose de PENTACEL^{MD} à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois.

Si pour n'importe quelle raison ce programme est retardé, il est recommandé d'administrer 3 doses avec un intervalle de 2 mois entre chaque dose, suivies d'une quatrième dose administrée environ de 6 à 12 mois après la troisième dose.

Chaque fois que cela est possible, PENTACEL^{MD} doit être utilisé pour les 4 doses de la primo-vaccination, car il n'existe aucune donnée clinique étayant l'utilisation de PENTACEL^{MD} avec tout autre vaccin combiné anticoquelucheux acellulaire commercialisé dans un ordre mélangé. Si une marque différente de vaccin DTaP, DTaP-IPV ou DTaP-IPV/Hib a été utilisée à l'origine, ou si la marque n'est pas connue, voir la dernière édition du Guide canadien d'immunisation.

Il est recommandé de vacciner les nourrissons prématurés dont l'état de santé est satisfaisant avec des doses totales de vaccin au même âge chronologique et conformément au même programme que les nourrissons nés à terme, quel que soit le poids de naissance².

Ne pas administrer de doses fractionnées (doses < 0,5 mL). L'effet des doses fractionnées sur l'innocuité et l'efficacité n'a pas été déterminé.

La série de vaccinations infantiles doit être réalisée avec un rappel d'une seule dose de 0,5 mL de QUADRACEL^{MD} de Sanofi Pasteur Limited [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé] entre l'âge de 4 et 6 ans (à savoir, l'âge d'entrée à l'école). Sinon, ADACEL^{MD} [anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés] et le VPI peuvent être administrés à des endroits différents pour ce rappel entre l'âge de 4 et 6 ans. Cette dose de rappel est inutile si la quatrième dose de PENTACEL^{MD} a été administrée après le quatrième anniversaire de l'enfant².

Un rappel ultérieur doit être administré 10 ans plus tard, au cours de l'adolescence, avec ADACEL^{MD} ou Td adsorbé. Par la suite, les rappels systématiques doivent être réalisés avec Td tous les 10 ans.

² Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

4.3 Reconstitution

Reconstitution du produit lyophilisé et extraction du flacon à bouchon

Reconstituer Act-HIB^{MD} [vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué)] avec le vaccin QUADRACEL^{MD}. Nettoyer le bouchon des flacons contenant QUADRACEL^{MD} et Act-HIB^{MD} à l'aide d'un germicide approprié avant la reconstitution. Ne pas retirer le bouchon des flacons ni la capsule métallique qui le maintient en place. Agiter minutieusement, mais doucement le flacon de QUADRACEL^{MD}, retirer tout le vaccin liquide et l'injecter lentement dans le flacon d'Act-HIB^{MD} lyophilisé. Faire tourner doucement le flacon contenant à présent PENTACEL^{MD} jusqu'à ce qu'une suspension uniforme, trouble, dont la couleur varie de blanc à blanc cassé apparaisse. Retirer le volume total du vaccin combiné reconstitué. PENTACEL^{MD} doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Voir les Figures 1, 2, 3, 4 et 5.

INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION DE QUADRACEL^{MD} AVEC Act-HIB^{MD}

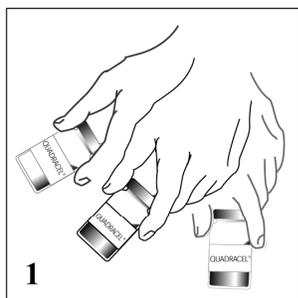


Figure 1
Agiter doucement le flacon de QUADRACEL^{MD}.

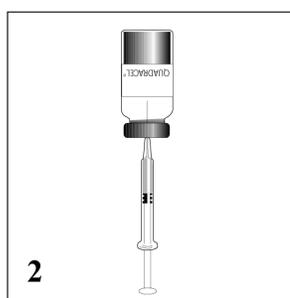


Figure 2
Retirer l'intégralité du liquide.

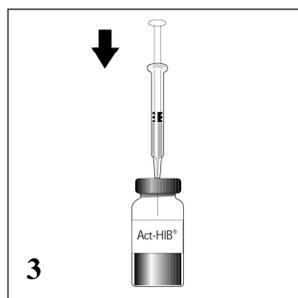


Figure 3
Insérer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon du composant du vaccin Act-HIB^{MD} lyophilisé et injecter le liquide dans le flacon.

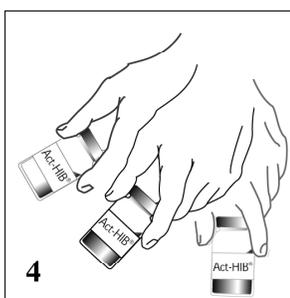


Figure 4
Faire tourner doucement le flacon.

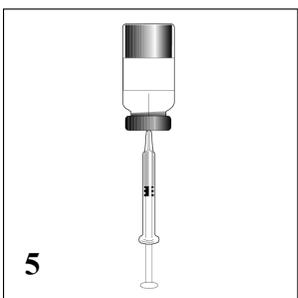


Figure 5
Après reconstitution, retirer immédiatement 0,5 mL de PENTACEL^{MD} et l'administrer **par voie intramusculaire**. PENTACEL^{MD} doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

4.4 Administration

Précautions concernant la voie d'administration : Ne pas administrer PENTACEL^{MD} par injection intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

L'administration ne doit pas se faire par voie intradermique ou sous-cutanée.

PENTACEL^{MD} ne doit pas être administré dans les fesses.

Avant l'utilisation, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères et/ou d'une coloration anormale. En présence de ces phénomènes, le produit ne doit pas être administré.

Utiliser une technique aseptique. Utiliser une aiguille et une seringue séparées et stériles ou une trousse jetable stérile pour chaque patient afin de prévenir la transmission de la maladie. Ne pas remettre les capuchons sur les aiguilles, et se débarrasser de celles-ci conformément aux directives relatives aux déchets dangereux.

Avant l'injection, l'endroit de la peau où l'on fait l'injection doit être préalablement nettoyé avec un germicide approprié. Administrer le volume total de vaccin reconstitué **par voie intramusculaire** (i.m.). Chez les nourrissons de moins d'un an, la face antérolatérale de la cuisse offre le muscle le plus gros et constitue donc le site de choix pour l'injection. Chez les enfants plus âgés, le muscle deltoïde est généralement suffisamment gros pour être utilisé pour l'injection.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. De plus, il est essentiel que le médecin ou l'infirmier(ère) inscrive les antécédents vaccinaux au dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier médical permanent doit contenir le nom du vaccin, la date de son administration, la dose, le fabricant et le numéro du lot.

4.5 Dose oubliée

Si la vaccination est retardée pour une raison quelconque, le calendrier recommandé est le suivant :

- 3 doses uniques de 0,5 mL à des intervalles de 2 mois
- une 4^e dose administrée 6 à 12 mois après la 3^e dose

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	<p>Produit reconstitué injectable</p> <p>Chaque dose unique (environ 0,5 mL) après reconstitution contient :</p> <p>Ingrédients actifs Polysaccharide capsulaire de phosphate de polyribosylribitol purifié (PRP) de <i>Haemophilus influenzae</i> de type b en liaison covalente avec la protéine tétanique, anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, vaccin anticoquelucheux acellulaire [anatoxine coquelucheuse (AC), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN), fimbriae de types 2 et 3 (FIM)], vaccin antipoliomyélitique inactivé (IPV) type 1 (Mahoney), type 2 (MEF1) et type 3 (Saukett).</p>	<p>Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80, tris (hydroxyméthyl) aminométhane, saccharose, eau pour injection.</p> <p>Résidus du processus de fabrication : albumine sérique de bovin, formaldéhyde, glutaraldéhyde, néomycine, sulfate de polymyxine B et sulfate de streptomycine.</p>

Description

PENTACEL^{MD} [vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé] est fourni dans deux flacons : un flacon contenant le vaccin lyophilisé conjugué contre *Haemophilus b* se composant du polysaccharide capsulaire PRP de *Haemophilus influenzae* de type b en liaison covalente avec la protéine tétanique, et un flacon contenant une suspension d'anatoxines diphtérique et tétanique adsorbés sur phosphate d'aluminium et un vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné avec un vaccin antipoliomyélitique inactivé de types 1, 2 et 3 et en suspension dans de l'eau pour injection. Le vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

5 antigènes purifiés (AC, FHA, PRN et FIM). Après reconstitution, le vaccin est une suspension stérile, uniforme, trouble, dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

Composition

Après reconstitution, PENTACEL^{MD} est une suspension stérile, uniforme, trouble, dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

Chaque dose unique (environ 0,5 mL) après reconstitution contient :

Ingrédients actifs

Polysaccharide capsulaire de phosphate de polyribosylribitol purifié (PRP) de *Haemophilus influenzae* de type b en liaison covalente à 18 – 30 µg de protéine tétanique 10 µg

Anatoxine diphtérique 15 Lf

Anatoxine tétanique 5 Lf

Vaccin anticoquelucheux acellulaire

Anatoxine coquelucheuse (AC) 20 µg

Hémagglutinine filamenteuse (FHA) 20 µg

Pertactine (PRN) 3 µg

Fimbriae de types 2 et 3 (FIM) 5 µg

Vaccin antipoliomyélitique trivalent inactivé cultivé sur cellules Vero (VIPv)

Type 1 (Mahoney) 29 unités d'antigène D

Type 2 (MEF1) 7 unités d'antigène D

Type 3 (Saukett) 26 unités d'antigène D

Autres ingrédients

Excipients :

Phosphate d'aluminium (adjuvant) 1,5 mg

2-phénoxyéthanol 0,6 % v/v

Polysorbate 80 < 8.1 µg

Eau pour injection q.s. ad 0,5 mL

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tris (hydroxyméthyl) aminométhane	0,6 mg
Saccharose	42,5 mg

Résidus du processus de fabrication :

Composants résiduels	Quantité par dose de 0,5 mL
Formaldéhyde	de 0,0004 à 0,0015 % p/p (de 2 µg à 7 µg)
Glutaraldéhyde	< 50 ng
Albumine de sérum bovin (ASB)	≤ 10 ng
Néomycine	< 0,01 pg
Sulfate de polymyxine B	< 0,000001 pg
Sulfate de streptomycine	< 0,0001 pg

Emballage

Le bouchon des flacons ne contient pas de latex (caoutchouc naturel).

Conditionnement de 5 doses contenant QUADRACEL^{MD} (5 flacons de 0,5 mL) pour la reconstitution d'Act-HIB^{MD} (5 flacons de 1 dose).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PENTACEL^{MD} ne doit pas être utilisé pour le traitement des maladies provoquées par *H. influenzae* de type b, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis* ou les infections à poliovirus.

Avant d'administrer PENTACEL^{MD}, les professionnels de la santé doivent informer le parent ou le tuteur du patient à immuniser des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux, ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au parent ou au tuteur avant l'immunisation et l'importance de réaliser la série de vaccinations.

Il est extrêmement important d'interroger le parent ou le tuteur sur tout symptôme ou signe de réaction indésirable éventuellement apparu après l'administration d'une dose antérieure de vaccin (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les taux et la sévérité des événements indésirables chez les personnes recevant une anatoxine tétanique sont influencés par le nombre de doses antérieures et le taux d'antitoxines préexistantes³.

³ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

Comme tout vaccin, il se peut que PENTACEL^{MD} ne protège pas 100 % des personnes sensibles.

Les vaccins contenant l'antigène Hib ne fournissent aucune protection contre les infections avec d'autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre la méningite d'une autre origine.

En aucun cas la protéine tétanique contenue dans les vaccins conjugués contenant une anatoxine tétanique comme protéine porteuse ne peut être utilisée pour remplacer la vaccination habituelle contre le tétanos.

Une réaction œdémateuse touchant un ou les deux membres inférieurs est survenue après une vaccination avec des vaccins contenant *Haemophilus influenzae* de type b. Lorsque cette réaction survient, elle se produit principalement après les premières injections et est observée au cours des heures suivant la vaccination. Les symptômes associés peuvent comprendre : cyanose, érythème, purpura passager et pleurs intenses. Dans les cas signalés, tous les événements ont disparu spontanément sans séquelles dans les 24 heures.

Le syndrome de la mort subite du nourrisson (SMSN) est survenu chez des nourrissons après l'administration de vaccins DTaP. Des cas de SMSN purement fortuits peuvent être attendus après l'administration de vaccins DTaP, IPV ou Hib.

Maladie fébrile ou aiguë : Il est recommandé de retarder la vaccination en cas de maladie aiguë ou fébrile. En revanche, une maladie qui ne s'accompagne que d'une faible fièvre ne constitue habituellement pas une raison suffisante pour retarder la vaccination.

Si l'un des événements suivants survient pendant la période spécifiée après l'administration d'un vaccin anticoquelucheux à germes entiers ou d'un vaccin contenant un composant anticoquelucheux acellulaire, la décision d'administrer PENTACEL^{MD} doit être fondée sur l'évaluation minutieuse des risques et des bénéfices éventuels.

- Fièvre $\geq 40,5$ °C (105 °F) dans les 48 heures, non attribuable à une autre cause identifiable;
- Collapsus ou état rappelant l'état de choc (épisode hypotonique-hyporéactif) dans les 48 heures;
- Pleurs persistants pendant ≥ 3 heures dans les 48 heures;
- Convulsions avec ou sans fièvre dans les 3 jours.

Hématologique

Comme toute injection intramusculaire peut entraîner un hématome au point d'injection chez les personnes présentant des troubles hémorragiques, tels que l'hémophilie ou la thrombocytopenie, ou chez les personnes sous traitement anticoagulant, les injections intramusculaires de PENTACEL[®] ne doivent pas être administrées à ces personnes à moins que les bénéfices éventuels soient supérieurs au risque encouru avec l'administration. Si la décision est prise d'administrer un produit par injection intramusculaire à ces personnes, cela doit être réalisé avec précaution, en prenant les mesures nécessaires pour éviter tout risque de formation d'hématome après l'injection.

Immunitaire

Le risque de réactions allergiques chez les personnes sensibles aux composants du vaccin doit être évalué. Les réactions allergiques peuvent survenir à la suite de l'utilisation de PENTACEL^{MD} même chez les personnes n'ayant aucun antécédent d'hypersensibilité aux composants du produit. Des cas de réaction allergique ou anaphylactique ont été observés après l'administration de préparations contenant des anatoxines diphtériques et tétaniques et/ou des antigènes de la coqueluche.

Comme c'est le cas avec tous les autres produits, il est recommandé qu'une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000) et d'autres agents appropriés soient disponibles pour usage immédiat en cas de réaction d'hypersensibilité aiguë ou anaphylactique. Les professionnels de la santé doivent bien connaître les recommandations actuelles relatives à la prise en charge initiale de l'anaphylaxie dans des contextes non hospitaliers, notamment l'assistance respiratoire. Pour obtenir des instructions sur la reconnaissance et le traitement des réactions anaphylactiques, veuillez consulter l'édition actuelle du Guide canadien d'immunisation ou le site Internet de Santé Canada⁴.

Les personnes immunodéprimées (que ce soit par maladie ou traitement) peuvent ne pas obtenir la réponse immunitaire attendue. Si possible, il faut envisager de retarder la vaccination après la fin du traitement immunosuppresseur⁴. En revanche, la vaccination des personnes souffrant d'immunodéficience chronique, due par exemple à une infection à VIH, est recommandée, même si la réponse immunitaire risque d'être incomplète.

Neurologique

Un examen réalisé par l'Institut américain de médecine (US Institute of Medicine [IOM]) a recueilli des données probantes établissant une relation de cause à effet entre l'anatoxine tétanique et la névrite brachiale et le syndrome de Guillain-Barré (SGB). Il est recommandé que si le SGB est apparu dans les 6 semaines précédant la vaccination avec un vaccin contenant une anatoxine tétanique, la décision d'administrer PENTACEL^{MD} ou tout vaccin contenant une anatoxine tétanique doit être fondée sur l'évaluation minutieuse des risques et des bénéfices éventuels⁴.

Quelques cas de maladies démyélinisantes du système nerveux central, de mononeuropathies périphériques et de mononeuropathies crâniennes ont été observés après l'administration de vaccins contenant des anatoxines tétaniques et/ou diphtériques. L'IOM a toutefois conclu que les données probantes sont insuffisantes pour confirmer ou rejeter une relation de cause à effet entre ces états pathologiques et la vaccination.

Des épisodes hypotoniques-hyporéactifs (EHH) font rarement suite à la vaccination avec des vaccins DTP anticoquelucheux à germes entiers et surviennent encore moins fréquemment après des vaccins DT et des vaccins DTP anticoquelucheux acellulaire. Le CCNI indique que des antécédents d'EHH ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation des vaccins anticoquelucheux acellulaires, mais recommande la prudence dans ces cas⁴.

⁴ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

Précautions à prendre concernant la syncope

Une syncope peut survenir après avoir reçu un vaccin, ou même avant, dû à une réaction psychogène aux injections pratiquées avec des aiguilles. Il faut prendre les précautions nécessaires pour prévenir les chutes et les blessures, et pour prendre en charge une éventuelle syncope.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le vaccin ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

Le vaccin ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Actuellement, les vaccins conjugués contre *Haemophilus* de type b ne sont pas recommandés pour les nourrissons âgés de moins de 2 mois.

Le risque éventuel d'apnée et la nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte lors de l'administration des injections de primo-vaccination aux nourrissons très prématurés (nés ≤ 28 semaines de gestation) et particulièrement pour ceux présentant des antécédents d'immaturation respiratoire. Comme les bienfaits de la vaccination sont élevés chez ce groupe de nourrissons, la vaccination ne doit être ni refusée ni retardée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les renseignements ci-après sur l'innocuité de PENTACEL^{MD} sont tirés d'essais menés sur ce vaccin celui-ci étant préparé à partir d'un vaccin antipolyomyélitique inactivé (VPI) issu de cellules MRC-5.

Au total, 1 334 doses de PENTACEL^{MD} ont été administrées à des nourrissons et à des enfants en bas âge dans 3 essais cliniques. En tout, 1 005 nourrissons ont reçu 3 doses de PENTACEL^{MD}. Sur ces nourrissons, 296 ont reçu 4 doses de PENTACEL^{MD}. Trente-trois enfants en bas âge ont reçu PENTACEL^{MD} pour leur 4^e dose à l'âge de 18 mois.

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé mené au Canada, 335 nourrissons ont été vaccinés avec PENTACEL^{MD} à l'âge de 2, 4 et 6 mois. En outre, 296 d'entre eux ont été vaccinés à l'âge de 18 mois. Le

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tableau 2 ci-dessous fournit un résumé de la fréquence des réactions sollicitées-observées dans les 24 heures suivant chaque dose de PENTACEL^{MD}. Les réactions au point d'injection ont été généralement bénignes. Approximativement jusqu'à un tiers des enfants recevant PENTACEL^{MD} ont présenté un certain degré d'érythème, d'œdème ou de sensibilité autour du point d'injection. La fréquence et la durée de l'érythème et de l'œdème sévères étaient supérieures après la quatrième dose chez les enfants en bas âge par rapport aux trois précédentes doses chez les nourrissons, néanmoins la sensibilité sévère n'a pas augmenté avec la quatrième dose. Les réactions générales sévères étaient rares avec PENTACEL^{MD} et sont apparues chez moins de 2 % des enfants. Aucun nourrisson vacciné avec PENTACEL^{MD} n'a présenté de fièvre et seulement un enfant en bas âge a présenté une fièvre > 40 °C.

Tableau 2 : Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après une seule dose de PENTACEL^{MD} administrée à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois

Réactions sollicitées	2 mois (n = 333)	4 mois (n = 327)	6 mois (n = 320)	18 mois (n = 295)
Réactions au point d'injection				
Érythème	8,7	11,9	11,6	19,3
Œdème	11,7	8,8	9,4	14,2
Sensibilité	26,4	27,1	19,7	28,1
Réactions générales				
Fièvre ≥38,0 °C	18,6	19,5	15,0	21,5
Moins actif	46,8	30,8	20,7	9,8
Irritabilité	43,5	53,4	37,0	30,2
Pleurs	30,6	41,5	27,6	18,6
Perte d'appétit	27,6	20,7	15,4	16,9
Diarrhée	10,2	7,6	6,6	5,4
Vomissement	8,7	5,2	4,7	4,4

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les autres événements indésirables suivants ont été spontanément signalés depuis la commercialisation de PENTACEL^{MD} dans le monde. Parce que ces événements ont été signalés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. Les décisions d'inclure ces événements dans la monographie reposent sur un ou plusieurs des facteurs suivants : 1) la sévérité de l'événement, 2) la fréquence de sa déclaration, ou 3) la solidité du lien de causalité avec le vaccin PENTACEL^{MD}.

Affections du système immunitaire

Anaphylaxie/réaction anaphylactique, hypersensibilité (réactions allergiques, telles qu'éruption cutanée et urticaire).

Affections psychiatriques

Hurlements

Troubles du système nerveux

Somnolence, EHH, diminution du niveau de conscience, hypotonie, convulsions.

Troubles cardiaques

Cyanose

Troubles vasculaires

Pâleur

Troubles gastro-intestinaux

Vomissements, diarrhée

Troubles généraux et réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection (dont inflammation, masse, abcès et abcès stérile), œdème étendu du membre injecté (dont œdème ayant touché les articulations adjacentes), échec vaccinal/diminution de la réponse thérapeutique (infection invasive à *H. influenzae* de type b).

Infections et infestations

Méningite, rhinite, infection virale

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Appétit diminué

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Apnée, toux

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Érythème, décoloration de la peau

Les professionnels de la santé doivent signaler le moindre effet indésirable ayant un lien temporel avec l'administration de ce vaccin conformément aux exigences locales (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'utilisation locale de patchs lidocaïne-prilocaine pour diminuer la douleur au point d'injection n'entraîne aucun effet indésirable sur la réponse des anticorps à PENTACEL^{MD}.

Administration de vaccins concomitants

L'administration des vaccins vivants et inactivés les plus largement utilisés au cours d'une seule consultation d'un patient a entraîné des taux de séroconversion et des taux d'effets indésirables similaires à ceux observés lorsque les vaccins sont administrés séparément⁵. Il est recommandé que les vaccins administrés simultanément le soient à l'aide de seringues indépendantes et à des endroits différents. L'administration simultanée est suggérée, particulièrement s'il est possible que la personne ne retourne pas se faire vacciner⁵. L'administration simultanée de vaccins infantiles tels que PENTACEL^{MD}, le vaccin ROR, le vaccin pneumococcique conjugué et ceux dirigés contre la varicelle et l'hépatite B, est encouragée pour les enfants qui ont atteint l'âge recommandé pour recevoir ces vaccins et pour qui il n'existe aucune contre-indication.

Des essais cliniques ont montré que PENTACEL^{MD} est sûr et présente une bonne immunogénicité s'il est administré en même temps que d'autres vaccins (dont le vaccin conjugué contre le méningocoque C et le vaccin contre l'hépatite B).

PENTACEL^{MD} ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres solutions parentérales.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Une antigénurie a été détectée dans certains cas après l'administration d'un vaccin contenant l'antigène Hib. Par conséquent, la détection des antigènes dans l'urine peut ne pas avoir de valeur diagnostique certaine en cas de suspicion d'*Haemophilus influenzae* de type b dans les deux semaines suivant la vaccination.

⁵ Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation des vaccins au Canada. Veuillez consulter les chapitres publiés sur la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les résultats d'essais cliniques fournis ci-dessous sont tirés d'études menées sur ce vaccin préparé à partir d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) issu de cellules MRC-5.

Diphthérie et tétanos : Des souches de *C. diphtheriae* qui produisent la toxine diphtérique peuvent entraîner une maladie sévère, voire mortelle, se caractérisant par l'inflammation membraneuse des voies respiratoires supérieures et une altération induite par la toxine du myocarde et du système nerveux. La protection contre la maladie attribuable à *C. diphtheriae* est due au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la toxine diphtérique. Un taux sérique d'antitoxine diphtérique de 0,01 UI/mL est le taux le plus bas conférant une protection. L'ACIP indique que les taux d'antitoxine d'au moins 0,1 UI/mL sont généralement considérés comme protecteurs. Des taux de 1,0 UI/mL ont été associés à une protection à long terme.

Le tétanos est une maladie aiguë et souvent mortelle provoquée par une neurotoxine extrêmement puissante produite par *C. tetani*. La toxine entraîne un dysfonctionnement neuromusculaire, avec raideur et spasmes des muscles squelettiques. La protection contre la maladie attribuable à *C. tetani* est due au développement d'anticorps neutralisants dirigés contre la toxine tétanique. L'ACIP indique qu'un taux sérique d'antitoxine tétanique d'au moins 0,01 UI/mL, mesuré par la méthode d'essai de neutralisation, est considéré comme niveau minimal de protection. Un taux d'antitoxine tétanique d'au moins 0,1 UI/mL mesuré par le test ELISA utilisé dans des études cliniques sur PENTACEL^{MD} est considéré comme protecteur contre le tétanos. Des taux de 1,0 UI/mL ont été associés à une protection à long terme.

Coqueluche : La coqueluche est une maladie respiratoire provoquée par *B. pertussis*. Ce coccobacille à Gram négatif produit un grand nombre de composants biologiquement actifs, bien que leur rôle dans la pathogenèse de la coqueluche, ou dans l'immunité contre la coqueluche, n'ait pas clairement été défini. On ne connaît pas très bien le mécanisme de protection de la maladie à *B. pertussis*.

Poliomyélite : Le vaccin antipoliomyélitique inactivé induit la production de taux détectables d'anticorps neutralisants dirigés contre chaque type de poliovirus. La détection des anticorps neutralisants spécifiques à chaque type a été corrélée à la protection.

Haemophilus influenzae de type b : La réponse au composant Act-HIB^{MD} du vaccin est typique d'une réponse immunitaire dépendant des lymphocytes T avec induction d'une mise en condition et constitution d'une mémoire immunologique. L'activité bactéricide contre Hib est démontrée dans le sérum après l'immunisation et est corrélée avec la réponse des anticorps anti-PRP induite par le vaccin conjugué Hib.

10.2 Pharmacodynamie

Diphthérie et tétanos :

Dans un essai clinique mené au Canada, après 4 doses de PENTACEL^{MD}, 100 % (n = 294) des enfants vaccinés ont obtenu des taux sériques d'antitoxines diphtérique et tétanique d'au moins 0,01 UI/mL; 99,7 % et 100 % de ces enfants ont obtenu des taux sériques d'antitoxine d'au moins 0,1 UI/mL pour la diphtérie et le tétanos, respectivement.

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Après avoir terminé la série de vaccination infantile, les anticorps circulants dirigés contre les anatoxines diphtérique et tétanique diminuent progressivement, mais devraient persister à des taux protecteurs pendant 10 ans. Le CCNI recommande de réaliser des rappels avec les anatoxines diphtérique et tétanique tous les 10 ans.

Coqueluche :

Dans un essai clinique mené en Suède (essai Sweden I portant sur l'efficacité), les composants coquelucheux de PENTACEL^{MD} (à savoir, AC, FHA, PRN et FIM) ont permis de prévenir la coqueluche chez des nourrissons avec une protection efficace à 85,2 % en utilisant la définition de cas de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (≥ 21 jours consécutifs de toux paroxystique avec mise en culture ou confirmation sérologique ou lien épidémiologique vers un cas confirmé). Dans cette même étude, l'efficacité de protection contre la maladie légère était de 77,9 %.

Les taux sériques d'anticorps minimaux dirigés contre des composants du vaccin anticoquelucheux spécifiques conférant une protection contre le développement de la forme clinique de la coqueluche n'ont pas été établis. Néanmoins, un certain nombre d'études ont démontré une corrélation entre la présence de réponses des anticorps sériques aux composants du vaccin anticoquelucheux et la protection contre la maladie. Dans un essai clinique comparatif mené en Suède (essai Sweden II portant sur l'efficacité), l'efficacité d'un vaccin DTaP ayant la même composition de cinq antigènes coquelucheux que PENTACEL^{MD} a permis d'obtenir une protection multipliée par deux ou trois contre la coqueluche avec tout type de toux comparativement au vaccin contenant trois antigènes coquelucheux. La différence observée étaye le rôle de FIM dans la protection contre la colonisation de *B. pertussis* et la maladie légère.

Dans une récente publication, Bettinger *et al.* ont étudié des cas de coqueluche entre 1991 et 2004 à l'aide de données de surveillance issues du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), réseau de surveillance active présent dans 12 hôpitaux pédiatriques au Canada. Globalement, les données montrent des taux dégressifs de coqueluche pendant les années où PENTACEL^{MD} a été utilisé (de 1999 à 2004) par rapport à la période où le vaccin anticoquelucheux à germes entiers a été utilisé (de 1991 à 1996). Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, l'incidence de la coqueluche a diminué de 85 %. Des données issues des Territoires du Nord-Ouest, de Terre-Neuve-et-Labrador et de Colombie-Britannique étayaient les données nationales et celles d'IMPACT démontrant une diminution progressive des cas de coqueluche chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 9 ans.

Poliomyélite :

Une étude clinique menée sur PENTACEL^{MD} chez 321 nourrissons canadiens a montré que, après 4 doses, plus de 99,7 % des enfants vaccinés atteignaient des taux d'anticorps protecteurs (titres $\geq 1:8$) dirigés contre les poliovirus de types 1, 2 et 3 après la primo-vaccination.

***Haemophilus influenzae* de type b :**

Chez des enfants âgés ≥ 24 mois, les titres d'anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire de *H. influenzae* (anti-PRP) de $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ après la vaccination avec un vaccin PRP non conjugué étaient corrélés avec une protection contre l'infection invasive à *H. influenzae* de type b immédiatement après la vaccination, tandis que des titres $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ étaient corrélés avec une protection pendant au moins 1 an. Bien que l'on ne connaisse pas la pertinence des seuils de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ et de 1,0 $\mu\text{g/mL}$ pour la protection clinique après la vaccination avec des vaccins conjugués, ces taux ont été utilisés pour déterminer la réponse des anticorps à la vaccination. Dans une étude clinique menée sur PENTACEL^{MD}

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

chez 294 nourrissons canadiens, après 4 doses, 100 % des enfants vaccinés ont atteint des titres d'anticorps protecteurs $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ et 99,0 % ont atteint des taux d'anticorps protecteurs $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$.

10.3 Pharmacocinétique

Durée de l'effet

Afin de garantir une protection optimale pendant l'enfance, 4 doses consécutives doivent être administrées à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois. Un rappel avec un vaccin dirigé contre la diphtérie, le tétanos, et la coqueluche acellulaire avec ou sans IPV est requis entre 4 et 6 ans.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit en cas d'exposition au gel.

Le vaccin doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec le vaccin renfermant des anatoxines diphtérique et tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé

Caractéristiques du produit

PENTACEL^{MD} est fourni dans deux flacons : un flacon contenant le vaccin lyophilisé conjugué contre Haemophilus b se composant du polysaccharide capsulaire PRP de *Haemophilus influenzae* de type b en liaison covalente avec la protéine tétanique, et un flacon contenant une suspension d'anatoxines diphtérique et tétanique adsorbés sur phosphate d'aluminium et un vaccin anticoquelucheux acellulaire combiné avec un vaccin antipoliomyélitique inactivé de types 1, 2 et 3 et suspendus dans de l'eau pour injection. Le vaccin anticoquelucheux acellulaire se compose de 5 antigènes coquelucheux purifiés (AC, FHA, PRN et FIM). Après reconstitution, le vaccin est une suspension stérile, uniforme, trouble, dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

C. diphtheriae est cultivée sur de la gélose de Mueller modifiée. Après purification par fractionnement au sulfate d'ammonium, la toxine diphtérique est détoxifiée avec du formaldéhyde et diafiltrée. *C. titane* est cultivée sur un milieu de Mueller-Miller modifié additionné de casaminoacides, sans infusion de cœur de bœuf. La toxine tétanique est détoxifiée avec du formaldéhyde et purifiée par fractionnement au sulfate d'ammonium et diafiltration. Les anatoxines diphtérique et tétanique sont individuellement adsorbées sur phosphate d'aluminium.

Les 5 composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire sont produits à partir de cultures de *B. pertussis* en milieu de Stainer-Scholte modifié par l'ajout de casaminoacides et de diméthyl-bêta-cyclodextrine. AC, FHA et PRN sont isolés séparément du surnageant du milieu de culture. Les composants FIM sont extraits et copurifiés à partir des cellules bactériennes. Les antigènes coquelucheux sont purifiés par filtration séquentielle, précipitation de sels, ultrafiltration et chromatographie. AC est détoxifié avec du glutaraldéhyde. FHA est traité avec du formaldéhyde. Les aldéhydes résiduels sont éliminés par diafiltration. Les antigènes individuels sont adsorbés séparément sur du phosphate d'aluminium.

Le vaccin antipoliomyélitique inactivé est un vaccin inactivé hautement purifié, dirigé contre le poliovirus et qui contient trois souches du poliovirus : le type 1 (Mahoney), le type 2 (MEF-1) et le type 3 (Saukett). Les trois souches du poliovirus sont produites individuellement sur des cellules Vero cultivées sur micros supports. Une fois récoltées, les souches du virus sont concentrées et purifiées, puis inactivées avec du formaldéhyde, ce qui permet d'obtenir des souches de types 1, 2 et 3 monovalentes qui sont ensuite réunies dans des proportions appropriées composant ainsi un concentré trivalent.

Après clarification et filtration, les suspensions virales sont concentrées par ultrafiltration, puis purifiées en deux étapes de chromatographie en phase liquide. Les suspensions virales monovalentes sont alors inactivées avec du formaldéhyde. Une fois l'inactivation confirmée, un ou plusieurs lots de virus

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

monovalent inactivé sont groupés, concentrés et équilibrés avec une solution saline tamponnée au phosphate afin de produire un concentré monovalent inactivé. Les concentrés monovalents de chaque type sont alors combinés afin de produire un concentré trivalent.

Les composants diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire adsorbés sont combinés en un concentré intermédiaire. IPV est ajouté et le vaccin est dilué afin d'obtenir une concentration finale de 2 doses/mL.

Les anatoxines diphtérique et tétanique induisent au moins 2 unités neutralisantes par mL dans le test d'activité sur cobaye. L'activité des composants du vaccin anticoquelucheux acellulaire est évaluée par la réponse des anticorps de cobaye immunisé à AC, FHA, PRN et FIM mesurée par la technique de dosage d'immuno-absorption par enzyme liée (ELISA). L'antigénicité de l'IPV est évaluée par la réponse des anticorps chez des rats mesurée par neutralisation du virus.

Act-HIB^{MD} est un vaccin stérile, lyophilisé qui est reconstitué lors de l'utilisation avec des anatoxines diphtérique et tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé. Act-HIB^{MD} se compose du polysaccharide capsulaire PRP de *Haemophilus b*, polymère de masse moléculaire élevée préparé à partir de la souche 1482 de *H. influenzae* de type b cultivé dans un milieu semi-synthétique, en liaison covalente avec la protéine tétanique. Act-HIB^{MD} ne contient aucun conservateur. La protéine tétanique est préparée par purification de sulfate d'ammonium, et inactivation par le formol de la toxine issue de cultures de *C. tetani* (souche Harvard) cultivée dans un milieu modifié de Mueller et Miller. L'anatoxine est stérilisée par filtration avant le processus de conjugaison. L'activité de Act-HIB^{MD} est spécifiée sur chaque lot par des limites sur la teneur en polysaccharide PRP et en protéine dans chaque dose et la proportion de polysaccharide et de protéine caractérisée comme conjugué de masse moléculaire élevée.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Haemophilus Influenzae De Type B, Diphtérie, Tétanos, Coqueluche Et Poliomyélite Chez Les Enfants Âgés De 2 Mois À 6 Ans (Avant Le 7^e Anniversaire)

Trois essais cliniques pivots (essai Sweden I, essai Sweden II et PB9502) menés en Suède et au Canada, fournissent la base clinique pour l'AMM de PENTACEL^{MD} au Canada (voir [Tableau 3](#)).

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques réalisés sur PENTACEL^{MD}

Étude	Conception de l'étude	Mode et voie d'administration	Schéma de vaccination/Population de l'étude*	Sexe
Sweden I	Essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin DTP à germes entiers, et de deux vaccins DTaP (2 et 5 composants).	0,5 mL I. M.	Âgés de 2, 4, 6 mois n = 2 587	Garçons n = 1 330 Filles n = 1 257
Sweden II	Essai randomisé, multicentrique, comparatif, en double aveugle portant sur l'efficacité d'un vaccin DTP à germes entiers et de trois vaccins DTaP (2, 3 et 5 composants).	0,5 mL I. M.	Âgés de 2, 4, 6 mois n = 2 551 et Âgés de 2, 4, 6 mois n = 18 196	Garçons n = 10 590 Filles n = 10 157
PB9502	Essai comparatif, randomisé, contrôlé, multicentrique, à simple insu portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de PEDIACEL ^{MD†} , PENTACEL ^{MD} , PENTA ^{TM‡} et QUADRACEL ^{MD§} + Act-HIB ^{MD**} .	0,5 mL I.M.	Âgés de 2, 4, 6 et 18 mois n = 335	Garçons n = 185 Filles n = 150

* Nombre de patients inclus.

† PEDIACEL[®] [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) avec le vaccin renfermant des anatoxines diphtérique et tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

‡ PENTA[™] est un vaccin DPT-Polio (MRC-5) à germes entiers avec un vaccin PRP-T lyophilisé

§ QUADRACEL[®] [Vaccin renfermant des anatoxines diphtérique et tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

** Act-HIB[®] [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué)]

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Essai Sweden I portant sur l'efficacité

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo portant sur l'efficacité et l'innocuité a été menée en Suède entre 1992 et 1995 (essai Sweden I portant sur l'efficacité) sous la responsabilité du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID [Institut américain des allergies et des maladies infectieuses]). Au total, 9 829 nourrissons ont reçu l'un des 4 vaccins suivants : TRIPACEL^{MD} [anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés], vaccin DTaP à cinq composants contenant les mêmes antigènes (mais avec une teneur inférieure de AC et FHA par dose) présents dans PENTACEL^{MD} (n = 2 587) ; un vaccin DTaP à deux composants (n = 2 566) ; un vaccin DTP anticoquelucheux à germes entiers provenant des États-Unis (n = 2 102) ; ou un vaccin DT (laboratoire bactériologique national suédois) comme placebo (n = 2 574). Les nourrissons ont été vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois. La durée moyenne du suivi était de 2 ans après la troisième dose de vaccin. L'efficacité de la protection de TRIPACEL^{MD} contre la coqueluche après 3 doses de vaccin en utilisant la définition de cas de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (≥ 21 jours consécutifs de toux paroxystique avec mise en culture ou confirmation sérologique ou lien épidémiologique vers un cas confirmé) était de 85,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 80,6 à 88,8). L'efficacité de la protection de TRIPACEL^{MD} contre la coqueluche légère (≥ 1 jour de toux avec confirmation biologique) était de 77,9 % (IC à 95 % : de 72,6 à 82,2). (Tableau 4) La protection contre la coqueluche par TRIPACEL^{MD} était soutenue pendant la période de suivi de 2 ans. (Tableau 5)

Tableau 4: Efficacité du vaccin contre la coqueluche de divers degrés de gravité clinique

Gravité clinique de la coqueluche	Efficacité du vaccin (%) TRIPACEL ^{MD} (n = 2 551)
	Par rapport au contrôle DT (n = 2 539)
Toux ≥ 1 jour	77,9
Toux > 7 jours	78,4
Toux ≥ 21 jours	81,4
Toux ≥ 30 jours	87,3
Toux paroxystique ≥ 14 jours	82,3
Toux paroxystique ≥ 21 jours	85,1

Un autre volet de l'essai portait sur la persistance de la protection conférée par cette préparation de TRIPACEL^{MD} par rapport à un placebo. Les niveaux élevés de protection étaient soutenus pour TRIPACEL^{MD} au cours de la totalité de la période de suivi de 2 ans.

Tableau 5: Durée de l'efficacité du vaccin TRIPACEL^{MD} par rapport au placebo

Efficacité du vaccin (%) par rapport à DT (Placebo n = 2 068)	
Intervalle depuis la troisième dose (en jours)	TRIPACEL ^{MD} (n = 2 069)
0-89	95
90-179	83,6
180-269	86,7
270-359	84,4
360-449	92,1
450-539	78,3
540-629	86,4
630-719	81,3

L'incidence des réactions au point d'injection et des réactions générales après l'administration de TRIPACEL^{MD} était comparable au groupe témoin avec DT.

Une sous-étude de cet essai a spécifiquement porté sur les enfants vaccinés exposés à la coqueluche par d'autres membres de leur foyer. Cette préparation de TRIPACEL^{MD} était plus efficace que tous les autres vaccins à germes entiers et acellulaires étudiés. Il y avait une corrélation entre la protection clinique et la présence d'anticorps anti-PRN, anti-FIM et anti-AC respectivement dans le sérum des enfants vaccinés.

Essai Sweden II portant sur l'efficacité

Un deuxième essai prospectif, randomisé, à double insu, commandité par le NIAID portant sur l'efficacité a été mené en Suède (essai Sweden II portant sur l'efficacité) entre 1993 et 1996. Des nourrissons (n = 82 892) ont été randomisés afin de recevoir l'un des quatre vaccins : un vaccin DTaP acellulaire à deux composants (n = 20 697); un vaccin DTaP acellulaire à trois composants (n = 20 728); la même composition que le vaccin DTaP acellulaire à cinq composants contenu dans PENTACEL^{MD} (n = 20 747) ; ou un vaccin DTP à germes entiers européen (n = 20 720). La vaccination a eu lieu à l'âge de 3, 5 et 12 mois (88 % des participants) ou à l'âge de 2, 4 et 6 mois (12 % des participants). Le risque relatif de coqueluche typique (infection à *B. pertussis* confirmée par culture avec au moins 21 jours de toux paroxystique) était de 0,85 et 1,38 chez les enfants ayant reçu les vaccins à cinq et à trois composants, respectivement, par rapport à ceux ayant reçu le vaccin à germes entiers. Le risque relatif de coqueluche typique était de 0,62 chez les enfants ayant reçu le vaccin à cinq composants par rapport à ceux ayant reçu le vaccin à trois composants. L'efficacité absolue du vaccin à trois composants lorsqu'elle a été testée dans un essai randomisé à double insu contrôlé contre placebo antérieur réalisé en Italie était de 84 % (IC à 95 % : 7689). Bien que l'efficacité absolue du vaccin à cinq composants n'ait pas pu être déterminée dans l'essai Sweden II portant sur l'efficacité en raison de l'absence d'un groupe témoin DT, selon les données de risque relatif, il semble que le vaccin à cinq composants ait démontré une plus grande efficacité par rapport à l'efficacité absolue de 84 % associée au vaccin à trois composants. La différence observée étaye le rôle des fimbriae de types 2 et 3 (FIM) dans la protection contre la colonisation par *B. pertussis* et la maladie légère ([Tableau 6](#)).

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tableau 6: Moyennes géométriques des titres (MGT) en antigènes coquelucheux après la troisième dose de TRIPACEL^{MD} (vaccin administré à 2, 4 et 6 mois)

Antigènes coquelucheux	TRIPACEL ^{MD} (n = 80)
	MGT (UE/mL)
AC	51,6
FHA	57,0
PRN	134,3
FIM	351,9

Les taux d'événements indésirables graves étaient inférieurs ou comparables aux taux des autres groupes DTP à germes entiers européens et anticoquelucheux acellulaires dans cette étude.

Essai clinique PB9502

Dans un essai clinique contrôlé randomisé réalisé au Canada entre 1995 et 1997, 787 nourrissons ont reçu PENTACEL^{MD} (n = 335), PEDIACEL^{MD} (n = 339), PENTATM (n = 112) ou QUADRACEL^{MD} et Act-HIB^{MD}, administrés de façon concomitante à des endroits différents (n = 113) à l'âge de 2, 4, et 6 mois. Sur les 787 enfants inclus, 708 ont reçu une quatrième dose du même vaccin à l'âge de 18 à 20 mois.

Innocuité

Des réactions sollicitées au point d'injection sont apparues chez 8,7 % (érythème) à 28,1 % (sensibilité) des enfants vaccinés avec PENTACEL^{MD}. Des réactions sollicitées au point d'injection sévères ont été observées chez seulement 0,9 % (sensibilité) à 7,5 % (érythème) des enfants vaccinés avec PENTACEL^{MD} (voir [Tableau 7](#)). La fréquence des réactions au point d'injection était généralement plus élevée après la quatrième dose qu'avec les trois doses précédentes chez les nourrissons, néanmoins la sensibilité sévère n'a pas augmenté avec la quatrième dose. Des réactions générales sollicitées sont apparues chez 1,8 % (vomissements) à 53,4 % (irritabilité). À l'exception de la diminution de l'activité après la première dose (1,2 %) et une irritabilité après la quatrième dose (1,0 %), les réactions générales sévères étaient peu fréquentes (voir [Tableau 7](#)). Un enfant vacciné avec PENTACEL^{MD} a présenté une fièvre ≥ 40 °C. Aucun EHH n'a été observé dans cette étude. Un enfant vacciné avec PENTACEL^{MD} a présenté des convulsions fébriles. Au niveau des réactions sollicitées, PENTACEL^{MD} était différent de QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} uniquement en ce qui concerne la sensibilité et la fièvre. L'érythème était moins fréquent avec QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD}, tandis que la fièvre était moins élevée avec PENTACEL^{MD} (voir [Tableau 8](#)).

Tableau 7 : Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après une seule dose de PENTACEL^{MD} administrée à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502

Réactions sollicitées		2 mois (n = 334)	4 mois (n = 329)	6 mois (n = 321)	18 mois (n = 295)
Pleurs	Tout type	30,6	41,5	27,6	18,6
	Sévère*	0	0,3	0	0
Moins actif	Tout type	46,8	30,8	20,7	9,8
	Sévère [†]	1,2	0	0	0
Perte d'appétit	Tout type	27,6	20,7	15,4	16,9
	Sévère [‡]	0	0	0	0
Diarrhée	Tout type	10,2	7,6	6,6	5,4
	Sévère [§]	0	0	0	0
Fièvre	Tout type	18,6	19,5	15,0	21,5
	≥ 40 °C	0	0	0	0,3
Irritabilité	Tout type	43,5	53,4	37,0	30,2
	Sévère**	0,3	0,3	0	1,0
Érythème au point d'injection	Tout type	8,7	11,9	11,6	19,3
	≥ 35 mm	2,7	4,0	1,6	7,5
Œdème au point d'injection	Tout type	11,7	8,8	9,4	14,2
	≥ 35 mm	5,1	3,7	1,6	5,1
Sensibilité au point d'injection	Tout type	26,4	27,1	19,7	28,1
	Sévère ^{††}	1,8	3,7	0,9	1,4
Vomissements	Tout type	8,7	5,2	4,7	4,4
	Sévère ^{‡‡}	0	0	0	0

* Pleurs en continu pendant 3 heures.

† Dort la plupart du temps.

‡ Refus de tous les aliments ou presque.

§ Plusieurs selles liquides sans consistance solide.

** Irritabilité en continu pendant 3 heures.

†† Le bébé pleure lorsque l'on bouge sa jambe.

‡‡ Vomissements fréquents et incapacité à manger ou boire quoi que ce soit.

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tableau 8: Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après l'administration de PENTACEL^{MD} ou de QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} (foire aux questions) à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502

Réactions sollicitées	Vaccin	Âge (mois)			
		2	4	6	18
		n = 113	n = 111	n = 111	n = 104
	PENTACEL ^{MD}	n = 334	n = 329	n = 321	n = 295
Pleurs	Q//A	31,0	28,8	23,4	19,2
	PENTACEL ^{MD}	30,6	41,5	27,6	18,6
Moins actif	Q//A	51,3	27,9	21,6	16,3
	PENTACEL ^{MD}	46,8	30,8	20,7	9,8
Perte d'appétit	Q//A	34,5	20,7	16,2	20,2
	PENTACEL ^{MD}	27,6	20,7	15,4	16,9
Diarrhée	Q//A	6,2	7,2	9,9	2,9
	PENTACEL ^{MD}	10,2	7,6	6,6	5,4
Fièvre	Q//A	22,1	21,1	18,0	24,0
	PENTACEL ^{MD}	18,6	19,5	15,0	21,5
Irritabilité	Q//A	46,0	45,0	35,1	33,7
	PENTACEL ^{MD}	43,5	53,4	37,0	30,2
Érythème au point d'injection	Q//A	0,9	8,1	12,6	18,3
	PENTACEL ^{MD}	8,7	11,9	11,6	19,3
Œdème au point d'injection	Q//A	5,3	3,6	7,2	13,5
	PENTACEL ^{MD}	11,7	8,8	9,4	14,2
Sensibilité au point d'injection	Q//A	18,6	18,0	9,0	28,8
	PENTACEL ^{MD}	26,4	27,1	19,7	28,1
Vomissements	Q//A	8,0	2,7	6,3	6,7
	PENTACEL ^{MD}	8,7	5,2	4,7	4,4

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

14.2 Immunogénicité

Essai clinique PB9502

Dans l'étude PB9502, l'immunogénicité présentée via les MGT en antigènes de PENTACEL^{MD} n'a pas montré de différence cliniquement significative par rapport à l'administration de QUADRACEL^{MD} et de Act-HIB^{MD} séparément (voir [Tableau 9](#), [Tableau 10](#), [Tableau 11](#) et [Tableau 12](#)).

Les taux d'antitoxines diphtérique et tétanique étaient inférieurs chez les nourrissons recevant PENTACEL^{MD}, mais ces différences n'étaient pas cliniquement significatives ; après 3 doses, 100 % des nourrissons des deux groupes ont obtenu le taux minimal ($\geq 0,01$ UE/mL) d'anticorps antitétanique qui serait protecteur et 99 % des nourrissons des deux groupes ont obtenu le taux minimal ($\geq 0,01$ UI/mL) d'anticorps antidiphtériques qui serait protecteur. Bien que la MGT d'anticorps antitétaniques ait été également inférieure à 19 mois chez les enfants en bas âge recevant PENTACEL^{MD}, la différence n'était pas cliniquement significative. Cent pour cent des enfants en bas âge des deux groupes étaient protégés de façon optimale contre le tétanos ($\geq 0,1$ UE/mL) après la quatrième dose.

Tableau 9: Réponses des anticorps aux PRP-T, anatoxines diphtérique et tétanique et au poliovirus de types 1, 2 et 3 mesurées un mois après la troisième dose de la primo-vaccination avec PENTACEL^{MD} ou QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (à 7 mois)	
		PENTACEL ^{MD} (n = 321-322)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 107-108)
Anti-PRP	MGT (µg/mL)	4,40	3,83
	(IC à 95 %)	(3,78, 5,13)	(3,05, 4,80)
	% ≥0,15 µg/mL	98,5	100
	% ≥1,0 µg/mL	84,7	88,9
Diphtérie	MGT (UI/mL)	0,28	0,36
	(IC à 95 %)	(0,24, 0,33)	(0,28, 0,46)
	% ≥0,01 UI/mL	98,4	99,1
	% ≥0,10 UI/mL	76,7	84,3
Tétanos	MGT (UE/mL)	0,88	1,61
	(IC à 95 %)	(0,80, 0,96)	(1,40, 1,86)
	% ≥0,01 UE/mL	100,0	100
	% ≥0,10 UE/mL	99,1	100
Polio type 1	MGT	723	702
	(IC à 95 %)	(593, 882)	(513, 960)
	% ≥1:8	99,4	98,1
Polio type 2	MGT	2 178	2 595
	(IC à 95 %)	(1 841, 2 578)	(2 005, 3 360)
	% ≥1:8	100,0	100
Polio type 3	MGT	1 942	1 837
	(IC à 95 %)	(1 642, 2 297)	(1 362, 2 477)
	% ≥1/8	99,4	99,1

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tableau 10 : Réponses des anticorps aux PRP-T, anatoxines diphtérique et tétanique et poliovirus de types 1, 2 et 3 mesurées immédiatement avant et un mois après une quatrième dose à l'âge de 18 ou 19 mois avec PENTACEL^{MD} ou QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultats :	Avant la 4 ^e dose		Après la 4 ^e dose	
		PENTACEL ^{MD} (n = 293-294)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 103-104)	PENTACEL ^{MD} (n = 291-294)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 103-104)
Anti-PRP	MGT (µg/mL)	0,42	0,37	30,1	27,1
	(IC à 95 %)	(0,35, 0,49)	(0,28, 0,48)	(26,4 ; 34,2)	(21,6, 34,1)
	% ≥0,15 µg/mL	75,4	100,0	100,0	100,0
	% ≥1,0 µg/mL	25,3	100,0	99,0	100,0
Diphtérie	MGT (UI/mL)	0,05	0,05	4,42	4,39
	(IC à 95 %)	(0,04, 0,06)	(0,04, 0,06)	(3,82, 5,11)	(3,43, 5,62)
	% ≥0,01 UI/mL	89,5	93,3	100,0	100,0
	% ≥0,10 UI/mL	25,5	24,0	99,7	99,0
Tétanos	MGT (UE/mL)	0,40	0,59	7,52	13,4
	(IC à 95 %)	(0,35, 0,45)	(0,49, 0,71)	(6,89, 8,21)	(11,5, 15,7)
	% ≥0,01 UE/mL	99,3	100,0	100,0	100,0
	% ≥0,10 UE/mL	90,8	94,2	100,0	100,0
Polio type 1	MGT	108	102,5	14 874	15 113
	(IC à 95 %)	(88,3, 133)	(92,9, 144)	(12 303, 17 983)	(11 493, 19 872)
	% ≥1/8	90,8	89,3	99,7	100,0
Polio type 2	MGT	303	375,7	21 690	20 735
	(IC à 95 %)	(253, 364)	(289, 489)	(18 711, 25 145)	(16 392, 26 230)
	% ≥1:8	98,3	99,0	100,0	100,0
Polio type 3	MGT	243	229,9	22 930	20 596
	(IC à 95 %)	(197, 300)	(160, 329)	(19 207, 27 376)	(15 265, 27 790)
	% ≥1/8	94,9	94,1	100,0	100,0

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Tableau 11: Réponses des anticorps anticoquelucheux mesurées un mois après la troisième dose de la primo-vaccination avec PENTACEL^{MD} ou QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	Après la 3 ^e dose (à 7 mois)	
		PENTACEL ^{MD} (n = 320-321)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 107-108)
AC	MGC (UE/mL)	89,0	102,6
	(IC à 95 %)	(82,5, 96,0)	(90,5, 116,4)
	Augmentation ≥4 fois, %*	92,2	92,2
FHA	MGC (UE/mL)	152,6	165,3
	(IC à 95 %)	(143,7, 162,2)	(148,4, 184,3)
	Augmentation ≥4 fois, %*	87,1	86,5
PRN	MGC (UE/mL)	55,9	40,5
	(IC à 95 %)	(49,3, 63,3)	(33,0, 49,7)
	Augmentation ≥4 fois, %*	85,2	75,7
FIM	MGC (UE/mL)	243,8	332,3
	(IC à 95 %)	(210,8, 282,1)	(264,6, 417,3)
	Augmentation ≥4 fois, %*	84,7	83,5

* Pourcentage d'enfants vaccinés obtenant une **augmentation 4 fois** par rapport à leur taux d'anticorps avant la vaccination à l'âge de 2 mois.

Tableau 12 : Réponses des anticorps anticoquelucheux mesurées immédiatement avant et un mois après une quatrième dose de PENTACEL^{MD} ou de QUADRACEL^{MD} + Act-HIB^{MD} dans l'essai clinique PB9502

Anticorps	Résultat	4 ^e dose (18 à 19 mois)			
		Avant la vaccination		Après la vaccination	
		PENTACEL ^{MD} (n = 280-282)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 101)	PENTACEL ^{MD} (n = 285-288)	QUADRACEL ^{MD} + Act-HIB ^{MD} (n = 103)
AC	MGC (UE/mL)	11,4	14,8	181,7	222,9
	(IC à 95 %)	(10,3, 12,7)	(12,7, 17,3)	(166, 199)	(196, 253)
	Augmentation ≥4 fois, %*	-	-	96,8	97,0
FHA	MGC (UE/mL)	20,9	24,7	244,6	251,9
	(IC à 95 %)	(18,7, 23,2)	(20,8, 29,2)	(228, 263)	(224, 284)
	Augmentation ≥4 fois, %	-	-	91,0	91,1
PRN	MGC (UE/mL)	9,6	6,9	210	160,0
	(IC à 95 %)	(8,4, 10,9)	(5,5, 8,7)	(185, 239)	(132, 195)
	Augmentation ≥4 fois, %	-	-	97,8	100
FIM	MGC (UE/mL)	37,9	55,3	855	1 079
	(IC à 95 %)	(32,7, 44,0)	(44,3, 69,1)	(753, 971)	(879, 1 324)
	Augmentation ≥4 fois, %	-	-	95,7	93,1

* Pourcentage d'enfants vaccinés obtenant une **augmentation ≥ 4 fois** par rapport à leur taux d'anticorps avant vaccination à l'âge de 18 à 19 mois.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune observation inattendue ni aucun effet toxique sur les organes cibles n'est ressorti des données recueillies chez les animaux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PENTACEL^{MD}

[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec le vaccin renfermant des anatoxines diphtérique et tétanique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]

Lisez attentivement ce qui suit avant que votre enfant ne reçoive PENTACEL^{MD}. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PENTACEL^{MD}.

Pour quoi PENTACEL^{MD} est-il utilisé?

PENTACEL^{MD} est un vaccin utilisé pour la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et des infections invasives à *H. influenzae* de type b (Hib). Ce vaccin peut être administré aux enfants à partir de 2 mois. Il peut également être administré comme rappel aux enfants jusqu'à 7 ans.

La majorité des enfants qui sont vaccinés avec PENTACEL^{MD} produiront suffisamment d'anticorps pour être protégés contre ces 5 maladies. Cependant, comme avec tous les vaccins, aucune protection à 100 % ne peut être garantie.

Comment PENTACEL^{MD} agit-il?

Avec PENTACEL^{MD}, l'organisme produit sa propre protection naturelle contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives à Hib. Après avoir reçu le vaccin, l'organisme de votre enfant commence à produire des substances appelées anticorps. Les anticorps aident l'organisme à lutter contre les maladies. Si une personne vaccinée entre en contact avec l'un des germes provoquant ces maladies, l'organisme est habituellement prêt à le détruire.

Quels sont les ingrédients dans PENTACEL^{MD}?

Ingrédients médicinaux : Chaque dose de 0,5 mL de PENTACEL^{MD} contient : vaccin conjugué contre Hib, anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, vaccin anticoquelucheux acellulaire (anatoxine coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse, pertactine, fimbriae de types 2 et 3) et vaccin polio inactivé.

Ingrédients non médicinaux : phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80, eau pour injection, tris (hydroxyméthyl) aminométhane et saccharose. Formaldéhyde résiduel, glutaraldéhyde, albumine sérique de bovin, néomycine, sulfate de polymyxine B et sulfate de streptomycine sont présents à l'état de traces.

PENTACEL^{MD}

*[Vaccin conjugué contre *Haemophilus b* (protéine tétanique - conjugué) reconstitué avec anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin anticoquelucheux acellulaire adsorbés combinés au vaccin antipoliomyélitique inactivé]*

PENTACEL^{MD} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

PENTACEL^{MD} est fourni dans deux flacons : un flacon de vaccin lyophilisé Act-HIB^{MD} et un flacon d'une dose liquide de 0,5 mL de vaccin QUADRACEL^{MD} qui sont alors combinés en vue de l'injection dans un muscle.

Ne prenez pas PENTACEL^{MD} si :

- Ne pas administrer PENTACEL^{MD} à un enfant allergique à l'un des ingrédients du vaccin ou ayant souffert d'une réaction allergique après avoir reçu un vaccin qui contenait des ingrédients similaires.
- Ne pas administrer PENTACEL^{MD} à une personne ayant présenté un trouble grave du système nerveux dans les 7 jours suivant une vaccination anticoquelucheuse antérieure. En cas de trouble évolutif du système nerveux ou d'épilepsie non maîtrisée, la vaccination ne peut être envisagée qu'après avoir établi un traitement et que l'état pathologique se soit stabilisé.

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé si votre enfant présente l'un des états suivants AVANT qu'il ne reçoive PENTACEL^{MD}

- **De la fièvre ou une maladie grave.** Attendre que l'enfant aille mieux avant d'administrer le vaccin.
- **Allergie à l'un des ingrédients du vaccin ou du récipient.**
- **Événement indésirable grave du système nerveux après une vaccination anticoquelucheuse antérieure.**
- **Maladies du système immunitaire ou enfant sous traitement médical affaiblissant le système immunitaire.** Le vaccin peut conférer à votre enfant une protection inférieure par rapport aux personnes ayant un système immunitaire sain. Dans la mesure du possible, essayer de retarder la vaccination jusqu'à ce que l'enfant ait terminé le traitement.
- **Un trouble hémorragique ou prise de médicaments pour fluidifier le sang.** Indiquer l'état pathologique de l'enfant à la personne qui réalise l'injection. L'injection doit être réalisée avec précaution afin d'empêcher tout saignement excessif.
- **Risque de crises d'épilepsie supérieur par rapport à la population générale.** Un médicament contre la fièvre (AW) peut être administré à l'enfant.
- **Il se peut que votre enfant s'évanouisse après avoir reçu une injection pratiquée avec une aiguille, ou même avant. Par conséquent, si cela s'est déjà produit avec votre enfant, informez-en votre médecin ou votre infirmière.**

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que votre enfant prend, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

NE PAS mélanger PENTACEL^{MD} avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

PENTACEL^{MD} peut être administré à la même heure, mais à des endroits différents avec le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent, les vaccins ROR et varicelle.

Comment prendre PENTACEL^{MD}

Dose habituelle :

Une dose unique de 0,5 mL est recommandée pour la vaccination systématique des nourrissons âgés de 2, 4, 6 et 18 mois et des enfants jusqu'à leur 7^e anniversaire.

La vaccination doit être réalisée dans le muscle, de préférence dans la cuisse pour les enfants jusqu'à 1 an. Chez les enfants âgés de plus d'un an, l'épaule constitue le site de préférence, car l'utilisation dans la cuisse entraîne une claudication en raison de la douleur musculaire.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PENTACEL^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si la vaccination est retardée pour quelque raison que ce soit, le schéma recommandé est :

- 3 doses uniques de 0,5 mL à 2 mois d'intervalle entre les doses;
- une 4^e dose administrée de 6 à 12 mois après la 3^e dose

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PENTACEL^{MD}?

En prenant PENTACEL[®], votre enfant pourrait présenter d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. S'il ressent des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Un vaccin, comme tous les médicaments, peut entraîner des effets secondaires. Jusqu'à un tiers des enfants recevant PENTACEL^{MD} ont présenté des effets secondaires légers tels qu'un érythème, un œdème ou une sensibilité autour du point d'injection. D'autres réactions fréquentes comprennent : fièvre, augmentation des pleurs, irritabilité, activité réduite et perte de l'appétit. Ces effets secondaires sont généralement légers et ne durent pas plus de 3 à 4 jours. Des réactions sévères, telles qu'une fièvre élevée, un œdème et un érythème de tout le bras ou de toute la jambe ou une réaction allergique grave sont très rares.

Informez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien dès que possible si votre enfant ne se sent pas bien après avoir reçu le vaccin PENTACEL^{MD}.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si votre enfant ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Sanofi Pasteur Limitée ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Conserver le vaccin au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. **Ne pas congeler.** Le produit qui a été exposé au gel ne doit pas être utilisé.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Tenir hors de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PENTACEL^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) et le site Web de Sanofi Canada (www.sanofi.ca/fr), ou peut être obtenu en communiquant avec le fabricant du vaccin, Sanofi Pasteur Limited, au 1-888-621-1146.

Sanofi Pasteur Limitée. a rédigé ce dépliant

Dernière révision : 26 janvier 2023

R9 0123 Canada