

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PENTACEL<sup>MD</sup>**

**Act-HIB<sup>MD</sup> Reconstitué avec QUADRACEL<sup>MD</sup>**

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

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 Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

et

**Sanofi Pasteur SA**  
Lyon, France

**Date de l'approbation : janvier 2012**

**N° de contrôle : 151712**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>4</b>
<b>DESCRIPTION .....</b>	<b>5</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....</b>	<b>5</b>
Pédiatrie.....	5
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
Hypersensibilité.....	6
Troubles neurologiques aigus.....	6
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
Généralités.....	6
Hématologique .....	7
Immunitaire .....	8
Neurologique .....	8
Femmes enceintes :.....	9
Femmes qui allaitent : .....	9
Pédiatrie.....	9
<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques.....	9
Données issues de la pharmacovigilance post-commercialisation.....	10
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>11</b>
Interactions entre vaccins et médicaments .....	11
Administration des vaccins concomitants .....	11
Effets du vaccin sur les épreuves de laboratoire .....	12
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>12</b>
Dose recommandée .....	12
Administration.....	13
Surdosage .....	15

---

<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
Durée d’efficacité.....	17
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....</b>	<b>17</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>17</b>
Formes posologiques.....	17
Composition .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>20</b>
Substance pharmaceutique .....	20
Caractéristiques du produit.....	20
<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>21</b>
Essai Sweden I portant sur l’efficacité.....	23
Essai Sweden II portant sur l’efficacité.....	24
Essai clinique PB9502.....	25
<b>RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES PERTINENTS .....</b>	<b>33</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>38</b>
<b>À PROPOS DE CE VACCIN.....</b>	<b>38</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>38</b>
<b>INTERACTIONS AVEC CE VACCIN .....</b>	<b>39</b>
<b>UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN .....</b>	<b>39</b>
<b>PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES .....</b>	<b>39</b>
<b>COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>39</b>
<b>DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS .....</b>	<b>39</b>
<b>POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS .....</b>	<b>40</b>

---

## PENTACEL<sup>MD</sup>

### Act-HIB<sup>MD</sup> Reconstitué avec QUADRACEL<sup>MD</sup>

**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**

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

#### Voie d'administration

Injection intramusculaire

#### Forme posologique et concentration

Produit reconstitué injectable

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 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).

#### Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants

Excipients : Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80, Tris(hydroxyméthyl)aminométhane, saccharose.

Résidus du processus de fabrication : Albumine sérique de bovin, formaldéhyde, glutaraldéhyde, néomycine, polymyxine B.

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT.*

## DESCRIPTION

PENTACEL<sup>MD</sup> [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* type de 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 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.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PENTACEL<sup>MD</sup> 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<sup>e</sup> anniversaire), contre l'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

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

Selon le National Advisory Committee on Immunization (CCNI [Comité Consultatif National sur l'Immunisation]), les enfants ayant présenté une infection invasive à *H. influenzae* de type b (Hib), la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche doivent tout de même être vaccinés car ces infections cliniques ne confèrent pas toujours d'immunité. (1) Pour les personnes ayant été exposées à une infection invasive à Hib et qui sont vaccinées de façon incomplète, voir les directives du Guide canadien d'immunisation.

Le CCNI recommande que les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), asymptomatiques et symptomatiques, soient vaccinées contre *H. influenzae* de type b, la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite conformément aux plans standard. (1)

PENTACEL<sup>MD</sup> 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.

### Pédiatrie

PENTACEL<sup>MD</sup> n'est pas indiqué pour les enfants âgés de moins de 2 mois ni pour les enfants âgés de plus de 7 ans.

### Gériatrie

PENTACEL<sup>MD</sup> n'est pas indiqué pour les adultes ni pour les personnes âgées.

## CONTRE-INDICATIONS

### Hypersensibilité

Le CCNI recommande que toute réaction d'hypersensibilité générale connue à l'un des composants de PENTACEL<sup>MD</sup> 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 vaccination. (1) (2) (3) (Voir RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.) 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

Selon l'ACIP, les événements suivants constituent des contre-indications à l'administration de tout vaccin antioquelucheux, (2) y compris PENTACEL<sup>MD</sup> :

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

Trouble neurologique progressif, y compris spasmes infantiles, épilepsie non contrôlée, encéphalopathie progressive. Le vaccin antioquelucheux 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.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Avant d'administrer PENTACEL<sup>MD</sup>, 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 CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES.)

Le CCNI indique que 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 préexistantes. (1) (3)

Comme tout vaccin, il se peut que PENTACEL<sup>MD</sup> 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 affectant 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 sévères. Dans les cas signalés, tous les événements ont disparu spontanément sans séquelle dans les 24 heures.

Le syndrome de la mort subite du nourrisson (SMSN) est survenu chez des nourrissons après l'administration de vaccins DTaP. Au hasard, certains cas de SMSN peuvent être attendus après l'administration de vaccins DTaP, IPV ou Hib. (4)

**Précautions concernant la voie d'administration:** Ne pas administrer PENTACEL<sup>MD</sup> par injection intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

L'administration ne se fait par voie intradermique ou sous-cutanée.

PENTACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être administré dans les fesses.

**Maladie fébrile ou aiguë :** L'ACIP recommande de retarder la vaccination en cas de maladie aiguë ou fébrile. (2) (3). 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<sup>MD</sup> doit se baser sur l'évaluation minutieuse des risques et des bénéfices éventuels. (2)

- Fièvre  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$  ( $105^{\circ}\text{F}$ ) 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  $\geq 3$  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<sup>®</sup> ne doivent pas être administrées à ces personnes à moins que les bénéfices éventuels soient supérieurs au risque encouru avec l'administration. Si décision est prise

d'administrer un produit par injection intramusculaire à ces personnes, cela doit être réalisé avec précaution, en respectant des étapes afin d'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<sup>MD</sup> 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 avoir reçu des préparations contenant des anatoxines diphtériques et tétaniques et/ou des antigènes de la coqueluche. (5)

Comme le recommande le CCNI et comme avec tous les autres produits, une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000) et d'autres agents appropriés doivent disponibles en cas de réaction d'hypersensibilité aiguë ou anaphylactique. (1) 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, y compris la prise en charge adéquate des voies respiratoires. (1) 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 Canada.

Selon le CCNI, les personnes immunocompromises (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 immunosuppresseur. (1) 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. (2)

### **Neurologique**

Un examen réalisé par l'Institut américain de médecine (US Institute of Medicine [IOM]) a trouvé des preuves d'une relation de cause à effet entre l'anatoxine tétanique et la névrite brachiale et le syndrome de Guillain-Barré (SGB). (6) L'ACIP recommande 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<sup>MD</sup> ou tout vaccin contenant une anatoxine tétanique doit se baser sur l'évaluation minutieuse des risques et des bénéfices éventuels. (2)

Quelques cas de maladies démyélinisantes du système nerveux central, des mononeuropathies périphériques et des mononeuropathies crâniennes ont été observés après avoir reçu des vaccins contenant des anatoxines tétaniques et/ou diphtériques, bien que l'IOM ait conclu que les preuves sont inadéquates pour accepter ou rejeter une relation de cause à effet entre ces états pathologiques et la vaccination. (6)

L'ACIP recommande que pour les nourrissons ou les enfants exposés à un risque supérieur de crises d'épilepsie par rapport à la population générale, un antipyrétique approprié puisse être administré (à la dose recommandée dans ses informations posologiques) au moment de la vaccination avec un vaccin contenant un composant anticoquelucheux acellulaire (y compris PENTACEL<sup>MD</sup>) et pendant les 24 heures suivantes, afin de réduire le risque de fièvre après la vaccination. (2)

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 cas. (1)

#### **Femmes enceintes :**

Le vaccin ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

#### **Femmes qui allaitent :**

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

#### **Pédiatrie**

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  $\leq$  28 semaines de gestation) et particulièrement pour ceux présentant des antécédents d'immaturité respiratoire. Comme le bénéfice de la vaccination est élevé chez ce groupe de nourrissons, la vaccination ne doit être ni refusée ni retardée.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques d'un vaccin ne peuvent pas être comparés directement à ceux constatés avec un autre vaccin et sont également susceptibles de ne pas refléter les taux enregistrés en pratique. Les informations sur les effets indésirables issues d'essais cliniques fournissent, néanmoins, une base pour l'identification des événements indésirables qui semblent être associés au vaccin et pour l'estimation des taux de ces événements.

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

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé conduit au Canada, 335 nourrissons ont été vaccinés avec PENTACEL<sup>MD</sup> à l'âge de 2, 4 et 6 mois. En outre, 296 de ces enfants ont été vaccinés à l'âge de 18 mois. (7) Le Tableau 1 ci-dessous fournit un résumé de la fréquence des réactions sollicitées observées dans les 24 heures suivant chaque dose de PENTACEL<sup>MD</sup>. Les réactions au point d'injection ont été généralement peu graves. Approximativement jusqu'à un tiers des enfants recevant PENTACEL<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et sont apparues chez moins de 2% des enfants. Aucun nourrisson vacciné avec PENTACEL<sup>MD</sup> n'a présenté de fièvre et seulement un enfant vacciné avec PENTACEL<sup>MD</sup> a présenté une fièvre >40°C.

**Tableau 1 : Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après une seule dose de PENTACEL<sup>MD</sup> 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)
<b>Réactions au point d'injection</b>				
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
<b>Réactions générales</b>				
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

### Données issues de la pharmacovigilance post-commercialisation

Les autres événements indésirables suivants ont été spontanément signalés depuis la commercialisation de PENTACEL<sup>MD</sup> 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 l'étiquetage ont été basées 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<sup>MD</sup>.

#### *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 conditions du site d'administration***

Les réactions au point d'injection (dont inflammation, masse, abcès et abcès stérile), œdème étendu du membre injecté (dont œdème ayant impliqué 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

Conformément aux exigences locales, les médecins, les infirmiers(ères) et les pharmaciens doivent signaler toute réaction indésirable liée dans le temps à l'administration du vaccin au Service de pharmacovigilance mondiale, Sanofi Pasteur Limitée, 1755 avenue Steeles Ouest, Toronto, ON, M2R 3T4 Canada. 1-888-621-1146 (téléphone) ou 416-667-2435 (fax).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions entre vaccins et médicaments**

Les traitements immunodépresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue. (Voir 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<sup>MD</sup>. (8)

### **Administration des vaccins concomitants**

Le CCNI indique que 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 séparément.

(1) Le CCNI recommande que les vaccins administrés simultanément le soient à l'aide de seringues indépendantes et à des endroits différents. (1) (2) L'administration simultanée est suggérée, particulièrement s'il est possible que la personne ne retourne pas se faire vacciner. L'administration simultanée de vaccins infantiles tels que PENTACEL<sup>MD</sup>, les vaccins ROR, varicelle, pneumococcique conjugué et contre 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<sup>MD</sup> 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 (9) et le vaccin contre l'hépatite B).

PENTACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres solutions parentérales.

### **Effets du vaccin sur les épreuves 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. (10)

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée**

Pour la vaccination de routine, PENTACEL<sup>MD</sup> est recommandé sous forme d'une série de 4 doses, avec une seule dose de PENTACEL<sup>MD</sup> 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 6 à 12 mois après la troisième dose.

Chaque fois que cela est possible, PENTACEL<sup>MD</sup> doit être utilisé pour les 4 doses de la primo-vaccination car il n'existe aucune donnée clinique étayant l'utilisation de PENTACEL<sup>MD</sup> avec tout autre vaccin combiné antioquelucheux 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.

Le CCNI recommande 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 naissance. (1)

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.

Conformément au programme de vaccination recommandé du CCNI, la série de vaccination infantile doit être réalisée avec une seule dose de 0,5 ml de QUADRACEL<sup>MD</sup> de Sanofi Pasteur Limited, [Anatoxines diphtérique et tétanique et vaccin antioquelucheux 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<sup>MD</sup> [Anatoxine tétanique, dose réduite d'anatoxine diphtérique et vaccin antioquelucheux 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<sup>MD</sup> a été administrée après le quatrième anniversaire de l'enfant. (1)

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

PENTACEL<sup>MD</sup> ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 mois ni aux enfants âgés de plus de 7 ans. (Voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.)

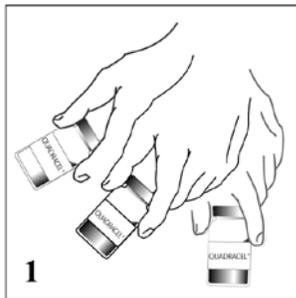
### **Administration**

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.

#### ***Reconstitution du produit lyophilisé et extraction du flacon à bouchon***

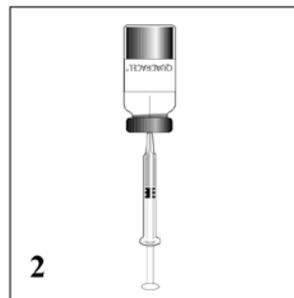
Reconstituer Act-HIB<sup>MD</sup> [Vaccin conjugué contre Haemophilus b (protéine tétanique - conjugué)] avec le vaccin QUADRACEL<sup>MD</sup>. Nettoyer le bouchon des flacons contenant QUADRACEL<sup>MD</sup> et Act-HIB<sup>MD</sup> à l'aide d'un germicide approprié avant la reconstitution. Ne pas retirer le bouchon des flacons ni la capsule métallique qui le maintient en place. Agiter minutieusement mais doucement le flacon de QUADRACEL<sup>MD</sup>, retirer l'intégralité du contenu du vaccin liquide et injecter lentement dans le flacon d'Act-HIB<sup>MD</sup> lyophilisé. Faire tourner doucement le flacon contenant à présent PENTACEL<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Voir Figures 1, 2, 3, 4 et 5.

## INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION DE QUADRACEL<sup>MD</sup> AVEC Act-HIB<sup>MD</sup>



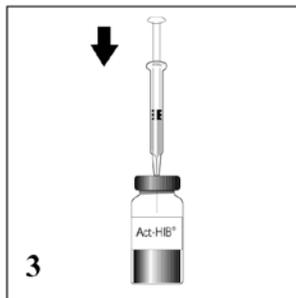
**Figure 1**

Agiter doucement le flacon de QUADRACEL<sup>MD</sup>.



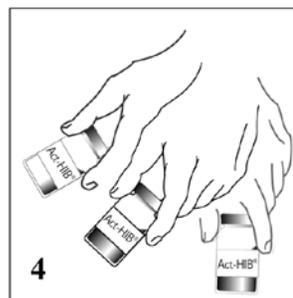
**Figure 2**

Retirer l'intégralité du liquide.



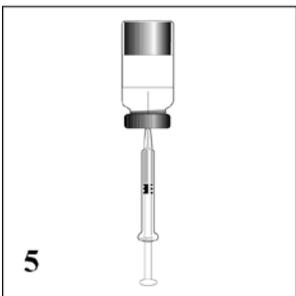
**Figure 3**

Insérer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon du composant du vaccin Act-HIB<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> et administrer **par voie intramusculaire**. PENTACEL<sup>MD</sup> doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

Utiliser une technique aseptique. Utiliser une aiguille et une seringue séparées et stériles ou un kit 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 de façon appropriée.

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.

### Surdosage

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**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 au moins égaux à 0,1 UI/ml sont généralement considérés comme protecteurs. ( 2) (3) Des taux de 1,0 UI/ml ont été associés à une protection à long terme. (3)

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. (2) (3) Un taux d'antitoxine tétanique d'au moins 0,1 UI/ml mesuré par le test ELISA utilisé dans des études cliniques sur PENTACEL<sup>MD</sup> est considéré comme protecteur contre le tétanos. Des taux de 1,0 UI/ml ont été associés à une protection à long terme.

Dans un essai clinique conduit au Canada, après 4 doses de PENTACEL<sup>MD</sup>, 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.

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. (1)

**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*. Cependant, dans un essai clinique conduit en Suède (Essai Sweden I portant sur l'efficacité), les composants coquelucheux de PENTACEL<sup>MD</sup> (à savoir, AC, FHA, PRN et FIM) se sont révélés 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) ( $\geq 21$  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 peu grave 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 identifiés. 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. (11) (12) (13) (14) (15) (16) Dans un essai clinique comparatif conduit en Suède (Essai Sweden II portant sur l'efficacité), l'efficacité d'un vaccin DTaP ayant la même formulation de cinq antigènes coquelucheux que PENTACEL<sup>MD</sup> s'est révélée fournir une protection multipliée par deux ou trois contre la coqueluche avec toute toux comparée 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 peu grave.

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. (17) Globalement, les données montrent des taux dégressifs de coqueluche pendant les années où PENTACEL<sup>MD</sup> a été utilisé (1999 à 2004) par rapport à la période où le vaccin anticoquelucheux à germes entiers a été utilisé (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, (18) de Terre-Neuve-et-Labrador (19) et de Colombie-Britannique (20) étayent 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 :** 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. (21) Une étude clinique conduite sur PENTACEL<sup>MD</sup> 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. (22)

***Haemophilus influenzae* de type b :** La réponse au composant Act-HIB<sup>MD</sup> du vaccin est typique d'une réponse immunitaire dépendant de T avec induction d'un amorçage et d'une mémoire immunologiques. (3) 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. Chez des enfants âgés  $\geq 24$  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. (23) Bien que l'on ne connaisse pas la pertinence des seuils de 0,15  $\mu\text{g/ml}$  et 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 conduite sur PENTACEL<sup>MD</sup> 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  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

### **Durée d'efficacité**

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 contenant la diphtérie, le tétanos, et la coqueluche acellulaire avec ou sans IPV est requis entre 4 et 6 ans.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 2°C 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.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Formes posologiques**

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

Conditionnement de 5 doses contenant QUADRACEL<sup>MD</sup> (5 flacons x 0,5 ml) pour la reconstitution d'Act-HIB<sup>MD</sup> (5 flacons x 1 dose).

## Composition

Après reconstitution, PENTACEL<sup>MD</sup> 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 <i>Haemophilus influenzae</i> 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 inactivé	
Type 1 (Mahoney)	40 unités d'antigène D
Type 2 (MEF1)	8 unités d'antigène D
Type 3 (Saukett)	32 unités d'antigène D

### Autres ingrédients

#### Excipients :

Phosphate d'aluminium (adjuvant)	1,5 mg
2-phénoxyéthanol	0,6% v/v
Polysorbate 80	10 ppm (par calcul)
Tris(hydroxyméthyl)aminométhane	0,6 mg
Saccharose	42,5 mg

#### Résidus du processus de fabrication :

ABS, formaldéhyde, glutaraldéhyde, néomycine et polymyxine B sont présents à l'état de traces.

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Heures de bureau : 8 h à 17 h heure de l'Est, du lundi au vendredi.

La monographie complète du produit est disponible sur demande ou accessible sur notre site [www.sanofipasteur.ca](http://www.sanofipasteur.ca)

Les renseignements sur le produit ont été mis à jour en janvier 2012.

Fabriqué par :

**Sanofi Pasteur Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

et

**Sanofi Pasteur SA**  
Lyon, France

Distribué par :

**Sanofi Pasteur Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

R8-0112 Canada

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS 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<sup>MD</sup> 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 cultivé sur de la gélose de Mueller modifiée. (24) Après purification par fractionnement au sulfate d'ammonium, la toxine diphtérique est détoxifiée avec du formaldéhyde et diafiltrée. *C. titane* est cultivé sur un milieu Casamino acide de Mueller-Miller modifié sans perfusion de cœur de bœuf. (25) 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* développées en milieu de Stainer-Scholte (26) modifiées par l'ajout de Casamino acides 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 poliovirus inactivé, hautement purifié, développé dans des cultures de cellules MRC-5, une lignée de cellules diploïdes humaines normales, par la technique des microsoutports. (27) (28) Les cellules sont cultivées en milieu CMRL 1969, complétées avec du sérum de veau. Pour la croissance virale, le milieu de culture est remplacé par le milieu 199, sans sérum de veau.

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 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<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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. (29) Act-HIB<sup>MD</sup> 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) cultivées dans un milieu modifié de Mueller et Miller. (30) L'anatoxine est stérilisée par filtration avant le processus de conjugaison. L'activité de Act-HIB<sup>MD</sup> 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.

## ESSAIS CLINIQUES

Trois essais cliniques pivots (Essai Sweden I, Essai Sweden II et PB9502) conduits en Suède et au Canada, fournissent la base clinique pour l'AMM de PENTACEL<sup>MD</sup> au Canada. (Voir Tableau 2.)

**Tableau 2 : Résumé des données démographiques et conception des essais réalisés sur PENTACEL<sup>MD</sup>**

Étude	Conception de l'étude	Mode et voie d'administration	Schéma de vaccination/Population de l'étude*	Sexe
<b>Sweden I (31)</b>	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
<b>Sweden II (32)</b>	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
<b>PB9502 (33)</b>	Essai comparatif, randomisé, contrôlé, multicentrique, à simple insu portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de PEDIACEL <sup>MD</sup> †, PENTACEL <sup>MD</sup> , PENTA <sup>TM</sup> ‡ et QUADRACEL <sup>MD</sup> § + Act-HIB <sup>MD</sup> **.	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<sup>TM</sup> 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)]

### Essai Sweden I portant sur l'efficacité

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo portant sur l'efficacité et l'innocuité a été conduite 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]). (32) Au total 9 829 nourrissons ont reçu l'un des 4 vaccins suivants : TRIPACEL<sup>MD</sup> [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<sup>MD</sup> (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<sup>MD</sup> contre la coqueluche après 3 doses de vaccin en utilisant la définition de cas de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ( $\geq 21$  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% 80,6 à 88,8). (32) L'efficacité de la protection de TRIPACEL<sup>MD</sup> contre la coqueluche peu grave ( $\geq 1$  jour de toux avec confirmation biologique) était de 77,9% (95% IC 72,6 à 82,2). (Tableau 3) La protection contre la coqueluche par TRIPACEL<sup>MD</sup> était soutenue pendant la période de suivi de 2 ans. (32) (Tableau 4)

**Tableau 3 : Efficacité du vaccin contre la coqueluche avec diverses sévérités cliniques (7) (32)**

Sévérité clinique de la coqueluche	Efficacité du vaccin (%) TRIPACEL <sup>MD</sup> (n =2 551)
	Par rapport au contrôle DT (n =2 539)
Toux $\geq 1$ jour	77,9
Toux $> 7$ jours	78,4
Toux $\geq 21$ jours	81,4
Toux $\geq 30$ jours	87,3
Toux paroxystique $\geq 14$ jours	82,3
Toux paroxystique $\geq 21$ jours	85,1

Un autre bras de l'essai (7) (32) s'est intéressé à la persistance de la protection conférée par cette formulation de TRIPACEL<sup>MD</sup> par rapport à un placebo. Les niveaux élevés de protection étaient soutenus pour TRIPACEL<sup>MD</sup> au cours de la totalité de la période de suivi de 2 ans.

**Tableau 4 : Durée de l'efficacité du vaccin pour TRIPACEL<sup>MD</sup> par rapport au placebo (7) (32)**

<b>Efficacité du vaccin (%) par rapport à DT (Placebo n =2 068)</b>	
<b>Intervalle depuis la troisième dose (en jours)</b>	<b>TRIPACEL<sup>MD</sup> (n =2 069)</b>
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 du point d'injection et des réactions générales après l'administration de TRIPACEL<sup>MD</sup> était comparable au groupe témoin avec DT. (7) (32)

Une sous-étude de cet essai s'est spécifiquement intéressée aux enfants vaccinés exposés à la coqueluche par d'autres membres de leur foyer. (11) Cette formulation de TRIPACEL<sup>MD</sup> 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, en double aveugle, commandité par le NIAID portant sur l'efficacité a été conduit 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 formulation que le vaccin DTaP acellulaire à cinq composants contenue dans PENTACEL<sup>MD</sup> (n = 20 747) ; ou un vaccin DTP à germes entiers européen (n = 20 720). (34) 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 en double aveugle contrôlé contre placebo antérieur réalisé en Italie était de 84% (95% IC, 76-89). (35) 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 de contrôle 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 peu grave (Tableau 5). (34)

**Tableau 5 : Moyennes géométriques des titres (MGT) en antigènes coquelucheux après la troisième dose de TRIPACEL<sup>MD</sup> (vaccin administré à 2, 4 et 6 mois) (7)**

Antigènes coquelucheux	TRIPACEL <sup>MD</sup> (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. (7) (34)

### Essai clinique PB9502

Dans un essai clinique contrôlé randomisé réalisé au Canada entre 1995 et 1997, 787 nourrissons ont reçu PENTACEL<sup>MD</sup> (n = 335), PEDIACEL<sup>MD</sup> (n = 339), PENTA<sup>TM</sup> (n = 112) ou QUADRACEL<sup>MD</sup> et Act-HIB<sup>MD</sup>, 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 âgés de 18 à 20 mois ont reçu une quatrième dose du même vaccin.

### Immunogénicité

Dans l'étude PB9502, l'immunogénicité présentée via les MGT en antigènes de PENTACEL<sup>MD</sup> n'a pas montré de différence cliniquement significative par rapport à l'administration de QUADRACEL<sup>MD</sup> et de Act-HIB<sup>MD</sup> séparément. (Voir Tableau 6, Tableau 7,

Tableau 8, et Tableau 9.) (7) Les taux d'antitoxines diphtérique et tétanique étaient inférieurs chez les nourrissons recevant PENTACEL<sup>MD</sup>, 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. (7) Bien que la MGT d'anticorps antitétaniques ait été également inférieure à 19 mois chez les enfants en bas âge recevant PENTACEL<sup>MD</sup>, 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. (7)

**Tableau 6 : 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<sup>MD</sup> ou QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> dans l'essai clinique PB9502 (33)**

Anticorps	Résultat	Après la 3 <sup>e</sup> dose (à 7 mois)	
		PENTACEL <sup>MD</sup> (n = 321-322)	QUADRACEL <sup>MD</sup> + Act- HIB <sup>MD</sup> (n =107-108)
Anti-PRP	MGT (µg/ml)	4,40	3,83
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(593, 882)	(513, 960)
	% ≥1:8	99,4	98,1
Polio type 2	MGT	2 178	2 595
	(95% IC)	(1 841, 2 578)	(2 005, 3 360)
	% ≥1:8	100,0	100
Polio type 3	MGT	1 942	1 837
	(95% IC)	(1 642, 2 297)	(1 362, 2 477)
	% ≥1/8	99,4	99,1

**Tableau 7 : 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<sup>MD</sup> ou QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> dans l'essai clinique PB9502 (36)**

Anticorps	Résultats :	Avant la 4 <sup>e</sup> dose		Après la 4 <sup>e</sup> dose	
		PENTACEL <sup>MD</sup> (n = 293-294)	QUADRACEL <sup>MD</sup> + Act-HIB <sup>MD</sup> (n = 103-104)	PENTACEL <sup>MD</sup> (n = 291-294)	QUADRACEL <sup>MD</sup> + Act-HIB <sup>MD</sup> (n = 103-104)
Anti-PRP	MGT(µg/ml)	0,42	0,37	30,1	27,1
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(197, 300)	(160, 329)	(19 207, 27 376)	(15 265, 27 790)
	% ≥1/8	94,9	94,1	100,0	100,0

**Tableau 8 : Réponses des anticorps anticoquelucheux mesurées un mois après la troisième dose de la primo-vaccination avec PENTACEL<sup>MD</sup> ou QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> dans l'essai clinique PB9502 (33)**

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

\* Pourcentage de vaccinés obtenant au moins une **augmentation ≥4 fois, %** par rapport à leur taux d'anticorps avant la vaccination à l'âge de 2 mois.

**Tableau 9 : Réponses des anticorps anticoquelucheux mesurées immédiatement avant et un mois après une quatrième dose de PENTACEL<sup>MD</sup> ou de QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> dans l'essai clinique PB9502 (36)**

Anticorps	Résultat	4 <sup>e</sup> dose (18 à 19 mois)			
		Avant la vaccination		Après la vaccination	
		PENTACEL <sup>MD</sup> (n = 280-282)	QUADRACEL <sup>MD</sup> + Act-HIB <sup>MD</sup> (n = 101)	PENTACEL <sup>MD</sup> (n = 285-288)	QUADRACEL <sup>MD</sup> + Act-HIB <sup>MD</sup> (n = 103)
AC	MGC (UE/ml)	11,4	14,8	181,7	222,9
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(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
	(95% IC)	(32,7, 44,0)	(44,3, 69,1)	(753, 971)	(879, 1 324)
	Augmentation ≥4 fois,%	-	-	95,7	93,1

\* Pourcentage de vaccinés obtenant au moins une **augmentation ≥4 fois,%** par rapport à leur taux d'anticorps avant vaccination à l'âge de 18 ou 19 mois.

### **Innocuité**

Des réactions sollicitées au point d'injection sont apparues chez 8,7% (érythème) à 28,1% (sensibilité) des enfants vaccinés avec PENTACEL<sup>MD</sup>. 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<sup>MD</sup>. (Voir Tableau 10). 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 10). Un enfant vacciné avec PENTACEL<sup>MD</sup> a présenté une fièvre ≥40°C. Aucun EHH n'a été observé dans cette étude. Un enfant vacciné avec PENTACEL<sup>MD</sup> a

présenté des convulsions fébriles. Au niveau des réactions sollicitées, PENTACEL<sup>MD</sup> était différent de QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> uniquement en ce qui concerne la sensibilité et la fièvre. L'érythème était moins fréquente avec QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup>, tandis que la fièvre était moins élevée avec PENTACEL<sup>MD</sup>. (Voir Tableau 11.)

**Tableau 10 : Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après une seule dose de PENTACEL<sup>MD</sup> administrée à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502 (33)**

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
Diarrhées	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
Vomissement	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.

**Tableau 11 : Fréquence (%) des réactions sollicitées observées dans les 24 heures après l'administration de PENTACEL<sup>MD</sup> ou de QUADRACEL<sup>MD</sup> + Act-HIB<sup>MD</sup> (Questions et réponses) à l'âge de 2, 4, 6 et 18 mois dans l'essai clinique PB9502 (33) (36)**

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

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES PERTINENTS

La vaccination simultanée avec une association de vaccins au cours de la petite enfance constitue la base du programme de vaccination du Canada depuis de nombreuses années. PENTACEL<sup>MD</sup> associe cinq vaccins infantiles et confère une protection contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et la maladie invasive à Hib. La vaccination avec ces antigènes est associée à une diminution considérable de l'incidence de la morbidité et de la mortalité provoquées par ces infections. PENTACEL<sup>MD</sup> est autorisé au Canada depuis 1997. Depuis il a été autorisé dans 7 pays du monde. Plus de 13 millions de doses de PENTACEL<sup>MD</sup> ont été administrées à des enfants au Canada. (7)

**Diphtérie et tétanos :** Les informations fournies ci-dessous sont conformes aux directives du CCNI. La diphtérie est une maladie aiguë transmissible provoquée par des souches de *C. diphtheriae* produisant des exotoxines. Les symptômes sont dus à l'infection locale des voies respiratoires, ce qui peut entraîner des difficultés respiratoires, ou une infection cutanée ou de la surface des muqueuses, ou à la propagation de la toxine diphtérique, qui affecte le cœur et le système nerveux central. La vaccination systématique contre la diphtérie au cours de la petite enfance et de l'enfance est largement pratiquée au Canada depuis 1930, ce qui a permis de réduire la morbidité et la mortalité. Au Canada, il existe 0 à 5 isolats signalés chaque année. Le taux de mortalité reste compris entre 5 - 10%, les taux de décès les plus élevés concernant les très jeunes enfants et les personnes âgées. (1) La maladie survient plus fréquemment chez les personnes non vaccinées ou partiellement vaccinées.

Le tétanos est une maladie aiguë et souvent mortelle provoquée par une neurotoxine extrêmement puissante produite par *C. tetani*. L'organisme est omniprésent et son apparition dans la nature ne peut être contrôlée. La vaccination est hautement efficace, confère une protection durable et est recommandée pour toute la population. Entre 1980 et 2004, le nombre de cas signalés chaque année au Canada variait entre 1 et 10, avec en moyenne 4 cas par an. (1)

Les anatoxines diphtérique et tétanique sont préparées par détoxification des toxines respectives avec du formaldéhyde. L'injection intramusculaire d'anatoxines diphtérique et tétanique entraîne la production d'anticorps protecteurs dirigés contre les toxines et leurs effets mortels, mais cela n'exclut pas les infections locales par les bactéries. (1) Après avoir terminé une primo-vaccination, les anticorps circulants dirigés contre les anatoxines diphtérique et tétanique diminuent progressivement mais devraient persister à des taux protecteurs pendant 10 ans. (1) Le CCNI continue à recommander de réaliser des rappels contre le tétanos et la diphtérie tous les 10 ans basé sur le problème concernant la diminution des taux d'anticorps avec l'âge et l'impossibilité éventuelle des doses de rappel uniques à produire des taux protecteurs chez les personnes âgées. (1)

**Coqueluche :** La coqueluche est due à une infection aiguë des voies respiratoires provoquée par *B. pertussis*. La sévérité et la mortalité sont maximales pendant la petite enfance et même les nourrissons nés de mères apparemment immunisées sont exposés à un risque élevé d'infection, particulièrement si l'immunité maternelle a été induite par un vaccin anticoquelucheux à germes entiers.

Le vaccin anticoquelucheux à germes entiers a été introduit pour la première fois au Canada en 1943. Le CCNI indique qu'au cours des 64 dernières années, l'incidence de la coqueluche a diminué de plus de 90%, bien que des épidémies de coqueluche continuent à se développer. (1) En raison des

problèmes concernant la fréquence et la sévérité des effets indésirables au point d'injection et générales avec les vaccins anticoquelucheux à germes entiers, les vaccins anticoquelucheux acellulaires ont remplacé les formulations à germes entiers au Canada. Les vaccins acellulaires entraînent significativement moins de réactions au point d'injection, des taux inférieurs de fièvre et un nombre inférieur d'épisodes de pleurs inhabituels ou persistants. (7) (32) (34) (37)

PENTACEL<sup>MD</sup> contient un vaccin anticoquelucheux acellulaire à cinq composants stimulant la réponse immunitaire à AC, FHA, PRN et FIM. Dans un essai portant sur l'efficacité, des vaccins anticoquelucheux acellulaires à cinq composants ont été significativement plus efficaces que d'autres formulations anticoquelucheuses acellulaires contenant moins d'antigènes. (7) (32) (38)

**Poliomyélite :** La poliomyélite est provoquée par une infection à l'un des trois types antigéniques du poliovirus. Après l'introduction du vaccin poliovirus au Canada en 1955, la maladie autochtone a pratiquement été éradiquée. (1) Cependant, la persistance des cas de virus sauvage dans les régions d'Afrique et d'Asie où la poliomyélite est endémique (39) requiert que le taux le plus élevé possible d'immunité induite par un vaccin soit maintenu au sein de la population canadienne. IPV est un produit amélioré inactivé par le formol dans lequel des cellules diploïdes humaines sont utilisées pour diffuser les trois types de poliovirus. Des études cliniques conduites sur des nourrissons recevant PENTACEL<sup>MD</sup> montrent que plus de 99% des enfants atteignent des taux d'anticorps protecteurs (titres  $\geq 1/8$ ) dirigés contre les poliovirus de types 1, 2 et 3 après la primo-vaccination. (7) (22)

***Haemophilus influenzae* de type b :** Avant l'introduction des vaccins conjugués contre *Haemophilus b* au Canada, *Haemophilus influenzae* de type b était la cause la plus fréquente de méningite bactérienne et une cause principale d'autres infections graves chez les jeunes enfants. Quatre cent quatre-vingt-cinq cas ont été enregistrés en 1985 avant la commercialisation du premier vaccin. (40) Après 1996, lorsque la vaccination systématique des nourrissons avec le vaccin conjugué présent dans PENTACEL<sup>MD</sup> a commencé, seuls 8 à 10 cas par an ont été signalés. En 1998-99 plus de 60 000 nourrissons canadiens ont reçu une primo-vaccination avec PENTACEL<sup>MD</sup> et plus de 200 000 ont reçu une série de quatre doses dont un rappel au cours de leur deuxième année. (41) Seul un cas d'infection à Hib chez un enfant totalement vacciné avec PENTACEL<sup>MD</sup> a été signalé au système national de surveillance des vaccins du Canada en 1999. (41) En 2000, des rapports de cas de méningite à *Haemophilus b* ont atteint un niveau historiquement bas avec seulement 4 cas signalés, soit une diminution de 99% par rapport aux taux avant le vaccin. (40)

## RÉFÉRENCES

- 1 National Advisory Committee on Immunization. General guidelines. Vaccine safety and adverse events following immunization. Recommended immunization. Diphtheria toxoid. Pertussis vaccine. Poliomyelitis vaccine. Tetanus toxoid. In: Canadian Immunization Guide, 7th ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada; 2006. p. 31,73-4,80,82-4,94,113,117-8,126-9,166-78,257-66,277-84,309-16.
- 2 CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(RR-15):1-48.
- 3 Plotkin SA, Orenstein WA. Diphtheria toxoid. Haemophilus influenzae vaccine. Pertussis vaccine. Tetanus toxoid. In: Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2004. p. 214,229-68,485,518-19,745-81.
- 4 Institute of Medicine. Stratton KR, et al, editors. Immunization safety review: Vaccinations and sudden unexpected death in infancy. Washington, DC: The National Academies Press; 2003. p. 13. Disponible sur : URL:<http://www.nap.edu/catalog/10649.html>
- 5 CDC. Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1991;40(RR-10):1-28.
- 6 Stratton KR, et al. editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality. National Academy Press, Washington, DC: 1994. p. 67-117.
- 7 Données internes chez Sanofi Pasteur Limited.
- 8 Halperin B, et al. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(5):399-405.
- 9 Halperin S, et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clin Invest Med* 2002;25(6):243-51.
- 10 Rothstein EP, et al. Comparison of antigenuria after immunization with three Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:311-4.
- 11 Storsaeter J, et al. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis. *Vaccine* 1998;16(20):1907-16.
- 12 Cherry JD, et al. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
- 13 Deen JL, et al. Household contact study of Bordetella pertussis infections. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1211-9.
- 14 Preston NW, Stanbridge TN. Efficacy of pertussis vaccines: a brighter horizon. *Br Med J* 1972;3:448-51.

- 15 Efficacy of whooping-cough vaccines used in the United Kingdom before 1968. *Br Med J* 1973;1:259-62.
- 16 Ramkissoon A, et al. Subclinical pertussis in incompletely vaccinated and unvaccinated infants. *S Afr Med J* 1995;85(7):662-7.
- 17 Bettinger JA, et al. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(1):31-5.
- 18 Kandola K, et al. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre-and post-acellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16:271-4.
- 19 Public Health Agency of Canada. Pertussis in Newfoundland and Labrador: 1991-2004. *Can Comm Dis Rep.* 2005;31:1-3.
- 20 Skowronski DM, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002;185:1448-53.
- 21 Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:63-75.
- 22 Mills E, et al. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus b conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine* 1998;16(6):576-85.
- 23 Peltola H, et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984;310:1561-66.
- 24 Stainer DW. Production of diphtheria toxin. In: Manclark CR, ed. Proceedings of an informal consultation on the World Health Organization requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. United States Public Health Service, Bethesda, MD. DHHS 91-1174. 1991. p. 7-11.
- 25 Mueller JH, et al. Variable factors influencing the production of tetanus toxin. *J Bacteriol* 1954;67(3):271-7.
- 26 Stainer DW, et al. A simple chemically defined medium for the production of phase I Bordetella pertussis. *J Gen Microbiol* 1971;63:211-20.
- 27 van Wezel AL, et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Rev Infect Dis* 1984;6 (Suppl 2):S335-40.
- 28 Montagnon BJ et al. Industrial scale production of inactivated poliovirus vaccine prepared by culture of vero cells on microcarrier. *Rev Infect Dis* 1984;6 (Suppl 2):S341-4.
- 29 Chu CY, et al. Further studies on the immunogenicity of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal type 6A polysaccharide-protein conjugates. *Infect Immun* 1983;40:245-56.
- 30 Mueller JH, et al. Production of diphtheria toxin of high potency (100 Lf) on a reproducible medium. *J Immunol* 1941;40:21-32.
- 31 Données internes chez Sanofi Pasteur Limited. Gustafsson, et al. Efficacy Trial of Acellular Pertussis Vaccines: Technical Report Trial 1. Swedish Institute for Infectious Disease Control. 31 Aug 1995.
- 32 Gustafsson L, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.

- 33 Données internes chez Sanofi Pasteur Limited. Study PB9502. Report on Infant Series.
- 34 Olin P, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350(9091):1569-77.
- 35 Greco D, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
- 36 Données internes chez Sanofi Pasteur Limited. Study PB9502. Report on Booster Dose (18-19 months).
- 37 Decker MD, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96(3):557-66.
- 38 Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines; an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S90-96.
- 39 World Health Organization. *Polio News*. 2002;16:2.
- 40 Scheifele D, et al. Historic low *Haemophilus influenzae* type b case tally - Canada 2000. *CCDR* 2001;27(18):149-50.
- 41 Scheifele D, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease control using PentacelMD, Canada, 1998-1999. *CCDR* 2000;26(11):93-6.

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Heures de bureau : 8 h à 17 h (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

La monographie complète du produit est disponible sur demande ou accessible sur notre site [www.sanofipasteur.ca](http://www.sanofipasteur.ca)

Les renseignements sur le produit ont été mis à jour en janvier 2012.

Fabriqué par :

**Sanofi Pasteur Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

et

**Sanofi Pasteur SA**  
Lyon, France

Distribué par :

**Sanofi Pasteur Limited**  
Toronto, Ontario, Canada

R21-0712 Canada

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-DESSOUS**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**PENTACEL<sup>MD</sup>**

**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]**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PENTACEL<sup>MD</sup> et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PENTACEL<sup>MD</sup>. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

**À PROPOS DE CE VACCIN**

**Les raisons d'utiliser ce vaccin :**

PENTACEL<sup>MD</sup> 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* 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<sup>MD</sup> 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.

**Les effets de ce médicament :**

Avec PENTACEL<sup>MD</sup>, 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.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- Ne pas administrer PENTACEL<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup> 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 contrôlée, la vaccination ne peut être envisagée qu'après avoir établi un traitement et que l'état pathologique se soit stabilisé.
- Chaque dose de 0,5 ml de PENTACEL<sup>MD</sup> 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.

**Les ingrédients non médicaux importants sont :**

Phosphate d'aluminium (adjuvant), 2-phénoxyéthanol, polysorbate 80, Tris(hydroxyméthyl)aminométhane, formaldéhyde résiduel, glutaraldéhyde, albumine sérique de bovin, néomycine<sub>2</sub>, polymyxine B, et saccharose.

*Pour une liste complète des ingrédients non médicaux, voir la Partie 1 de la monographie.*

**Les formes posologiques sont :**

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Si votre enfant présente l'un des états suivants, consultez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien AVANT l'injection de PENTACEL<sup>MD</sup> :

- **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 affectant 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.

#### INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

NE PAS mélanger PENTACEL<sup>MD</sup> avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

PENTACEL<sup>MD</sup> 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.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

##### 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<sup>e</sup> 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 :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, 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<sup>e</sup> dose administrée 6 à 12 mois après la 3<sup>e</sup> dose

#### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Un vaccin, comme tous les médicaments, peut entraîner des effets secondaires. Jusqu'à un tiers des enfants recevant PENTACEL<sup>MD</sup> 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<sup>MD</sup>.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PENTACEL<sup>MD</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien.

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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.

#### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Afin de surveiller la sécurité des vaccins, l'Agence de santé publique du Canada recueille les rapports de cas concernant les effets indésirables après la vaccination.

**Pour les professionnels de la santé :**

Si un patient présente un effet indésirable après une vaccination, veuillez remplir la Déclaration d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) appropriée et l'envoyer à l'Unité de santé de votre **province/territoire**.

**Pour le public général :**

Si votre enfant présente un effet indésirable après une vaccination, veuillez demander à votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien de remplir une Déclaration d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions à poser ou éprouvez des difficultés à contacter votre service de santé local, veuillez contacter la section de la Sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada:

Téléphone (appel gratuit) : (1-866-844-0018)

Télécopie (envoi gratuit) : (1-866-844-5931)

Courriel: caefi@phac-aspc.gc.ca

Web: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php>

Adresse:  
The Public Health Agency of Canada  
Vaccine Safety Section  
130 Colonnade Road  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9  
A/L 6502A

**REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre prestataire de soins de santé avant de les déclarer à l'Agence de santé publique du Canada. L'Agence de santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.**

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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

<http://www.sanofipasteur.ca>

Vous pouvez aussi communiquer avec le fabricant du vaccin, Sanofi Pasteur Limited, pour de plus amples renseignements. Téléphone : 1-888-621-1146 (sans frais) ou 416-667-2779 (région de Toronto). Heures de bureau : 8 h à 17 h (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Sanofi Pasteur Limited a rédigé ce dépliant

Dernière révision : janvier 2012

R8-0112 Canada