

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pentavac, poudre et suspension injectable
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, composant) et poliomyélitique (inactivé), et vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé).

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose de vaccin reconstitué (0,5 ml) contient :

Anatoxine Diphtérique ¹	au minimum 20 UI ^{2,3} (30 Lf)	
Anatoxine Tétanique ¹	au minimum 40 UI ^{3,4} (10 Lf)	
Antigènes <i>bordetella pertussis</i>		
Anatoxine Coquelucheuse ¹	25 microgrammes	
Hémagglutinine Filamenteuse ¹	25 microgrammes	
Virus poliomyélitique (Inactivé) ⁵		
Type 1 (Mahoney).....	29 unités d'antigène D ⁶	
Type 2 (MEF-1).....	7 unités d'antigène D ⁶	
Type 3 (Saukett).....	26 unités d'antigène D ⁶	
Polyoside <i>Haemophilus influenzae</i> type b.....		10 microgrammes
Conjugué à la protéine tétanique		

¹ Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,3 mg Al³⁺)

² Comme limite inférieure de confiance (p=0,95) et au minimum 30 UI comme valeur moyenne

³ Ou activité équivalente déterminée par évaluation d'immunogénicité

⁴ Comme limite inférieure de confiance (p=0,95)

⁵ Cultivé sur cellules Vero

⁶ Ces quantités d'antigènes sont strictement les mêmes que celles précédemment exprimées en unités d'antigène D 40-8-32, pour les virus de type 1, 2 et 3 respectivement, lorsqu'elles sont mesurées par une autre méthode immunochimique appropriée.

La solution injectable de Pentavac est obtenue après reconstitution de la poudre de vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué (flacon) par la suspension de vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique inactivé, adsorbé (seringue préremplie).

Le vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B (voir rubrique 4.4).

Excipient(s) à effet notable:

Phénylalanine.....12,5 microgrammes

(Voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et suspension injectable.

Pentavac est composé d'une suspension stérile à l'aspect trouble et blanchâtre et d'une poudre blanche et homogène.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives causées par l'*Haemophilus influenzae* type b (méningite, septicémie, cellulite, arthrite, épiglottite, ...):

- en primo-vaccination, chez les nourrissons;
- en rappel, chez les enfants ayant reçu une primo-vaccination avec ce vaccin ou un vaccin diphtérique-tétanique-poliomyélitique-coquelucheux à germes entiers ou acellulaire, reconstituant ou non le vaccin lyophilisé *Haemophilus influenzae* type b conjugué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primo-vaccination:

La primo-immunisation peut être effectuée en 3 doses à un ou deux mois d'intervalle, à partir de l'âge de 2 ou 3 mois, ou en 2 doses avec un intervalle de 2 mois, à partir de l'âge de 3 mois avec une troisième dose à l'âge de 12 mois.

Rappel:

Une quatrième dose devrait être administrée durant la 2^{ème} année de vie, chez les enfants ayant reçu le vaccin Pentavac (DTPa-IPV/Hib) (ou un vaccin diphtérique-tétanique-poliomyélitique-coquelucheux à germes entiers ou acellulaire, reconstituant ou non le vaccin lyophilisé *Haemophilus influenzae* type b conjugué) en primo-vaccination selon un schéma à 3 doses entre 2 et 6 mois.

Des données complémentaires (épidémiologiques, suivi d'étude clinique) sont nécessaires pour justifier le besoin de doses supplémentaires de vaccin coquelucheux acellulaire.

Dans une étude portant sur 136 enfants, il a été démontré que Pentavac peut être administré simultanément avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (M-M-R II) en deux sites d'injection séparés.

Mode d'administration

Pentavac doit être administré par voie intramusculaire. Les sites d'injection recommandés sont la face antéro-latérale supérieure de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé.

La voie intradermique et la voie intraveineuse ne peuvent pas être utilisées. Ne pas administrer par voie intravasculaire: s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Pentavac doit être administré immédiatement après reconstitution de la poudre lyophilisée par la suspension.

Pour des instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants de Pentavac mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un vaccin contenant les mêmes substances ou aux vaccins coquelucheux (acellulaires ou à germes entiers).

De même que pour les autres vaccins, la vaccination avec Pentavac devrait être reportée en cas de

- fièvre ou de maladie sévère aiguë.
- encéphalopathie évolutive.
- encéphalopathie dans les 7 jours après administration antérieure d'une dose d'un vaccin quel qu'il soit contenant des antigènes coquelucheux (vaccins coquelucheux à germes entiers ou acellulaires).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Chaque dose pouvant contenir des traces non dosables de glutaraldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets présentant une hypersensibilité aux substances mentionnées.
- Un traitement immunosuppresseur ou l'immunodéficience peuvent réduire l'immunogénicité du vaccin. Il est recommandé de reporter la vaccination jusqu'à ce que le traitement ou la maladie soient terminés. Cependant, il est recommandé de vacciner les sujets souffrant d'immunodéficience chronique telle que les infections à VIH, même si la réponse des anticorps risque d'être limitée.
- En cas de syndrome de Guillain-Barré ou de névrite brachiale survenu après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique, la décision d'administrer un vaccin contenant l'anatoxine tétanique devra être prise en pesant attentivement les bénéfices et les risques possibles, tels que le fait que le calendrier de vaccination primaire a été suivi jusqu'au bout ou non. La vaccination des nourrissons dont le calendrier de vaccination primaire n'est pas terminé (par exemple moins de 3 doses ont été administrées) est généralement justifiée.
- Lors de l'administration (en primo-vaccination) de ce vaccin à de grands prématurés (nés à 28 semaines de gestation ou avant) et particulièrement ceux ayant des

antécédents d'immatunité pulmonaire, le risque potentiel d'apnée avec nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être pris en compte. Compte tenu du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, il n'est pas justifié de ne pas effectuer la vaccination ni de la reporter.

Pentavac ne protège pas contre les infections dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre les méningites d'autres origines.

Précautions d'emploi

- Ne pas administrer par injection intravasculaire: assurez-vous que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin
- De même que pour tous les autres vaccins injectables, administrer le vaccin avec un soin particulier chez les personnes souffrant de thrombopénie ou d'un trouble hémorragique dans la mesure où une hémorragie peut survenir après l'administration intramusculaire chez certains sujets.
- Avant toute administration d'une dose de Pentavac, demander aux parents ou au tuteur du receveur ses antécédents médicaux personnels, ses antécédents familiaux ainsi que son état de santé récent, y compris ses antécédents de vaccination, son état de santé actuel et tout effet indésirable qui se serait manifesté après des vaccinations.
- Si l'on sait que l'un quelconque des événements suivants s'est manifesté dans une période de temps permettant de les mettre en relation avec l'administration d'un vaccin coquelucheux, il faudra étudier avec soin l'éventualité d'une nouvelle administration d'un vaccin coquelucheux :
 - Température $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures après la vaccination, qui ne serait pas due à une autre cause identifiable.
 - Evanouissement ou état de choc (épisode hypotonique-hypo-réactif) dans les 48 heures après la vaccination.
 - Pleurs continus inconsolables pendant plus de 3 heures, dans les 48 heures après la vaccination.
 - Convulsions avec ou sans fièvre, apparaissant dans les 3 jours après la vaccination.
- Avant toute administration d'une substance biologique, la personne chargée de l'injection doit prendre toutes les précautions connues pour la prévention d'une réaction allergique ou d'autres réactions. De même que pour tout vaccin injectable, un traitement médical et une surveillance appropriés doivent être disponibles immédiatement dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après la vaccination.
- La syncope peut survenir après, voire avant, toute vaccination en tant que réponse psychogène à une injection avec une aiguille. Des procédures doivent être en place pour prévenir les chutes et les blessures et pour gérer la syncope.

Pentavac contient de la phénylalanine, de l'éthanol et du sodium.

Pentavac contient 12,5 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 ml. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU),

une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de la phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Pentavac contient 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 ml. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notoire.

Pentavac contient moins de 1 mmol de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Excepté le cas d'un traitement immunodépresseur (voir rubrique 4.4), aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments ou produits biologiques n'a été rapportée. Une étude spécifique d'interaction a été faite sur l'administration conjointe avec le M-M-R II.

Une antigénurie a été détectée dans certains cas après administration de Pentavac. Par conséquent, la détection d'antigènes dans les urines peut être dépourvue de valeur diagnostique définitive lors de suspicion de maladie due à *Haemophilus influenzae* type b au cours des deux semaines qui suivent la vaccination.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet. Ce vaccin est destiné à l'usage pédiatrique uniquement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par fréquence en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Sur la base des rapports spontanés, ces événements indésirables ont été très rarement signalés après utilisation commerciale de Pentavac. Comme ces événements ont été rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au vaccin.

Lors des études cliniques portant sur des nourrissons ayant reçu Pentavac en première série, les réactions les plus fréquemment observées sont des réactions locales au site d'injection, des pleurs anormaux, l'irritabilité et de la fièvre.

Ces signes et symptômes apparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la vaccination. Ils se résolvent spontanément sans traitement spécifique. Après la première série d'injections, la fréquence des réactions au site d'injection a tendance à augmenter avec la dose de rappel.

Affections du système immunitaire

- *Fréquence inconnue* :
 - Réactions anaphylactiques telles qu'œdème facial, œdème de Quincke ou choc

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- *Très fréquent* :
 - Anorexie (troubles de l'alimentation)

Affections psychiatriques

- *Très fréquent* :
 - Nervosité (irritabilité)
 - Pleurs anormaux
- *Fréquent* :
 - Insomnie (troubles du sommeil)
- *Peu fréquent* :
 - Pleurs inconsolables prolongés

Affections du système nerveux

- *Très fréquent* :
 - Somnolence (torpeur)
- *Fréquence inconnue* :
 - Convulsions avec ou sans fièvre
 - Réaction hypotonique ou épisodes hypotoniques-hyporéactifs (EHH)

Affections gastro-intestinales

- *Très fréquent* :
 - Vomissements
- *Fréquent* :
 - Diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Fréquence inconnue* :
 - Eruption cutanée
 - Urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Très fréquent* :
 - Rougeur au site d'injection
 - Pyrexie (fièvre) $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - Gonflement au site d'injection
 - Douleur au site d'injection
- *Fréquent* :
 - Induration au site d'injection

- *Peu fréquent* :
 - Pyrexie (fièvre) $\geq 39^{\circ}\text{C}$
 - Rougeur et gonflement ≥ 5 cm au niveau du site d'injection

- *Rare* :
 - Pyrexie $> 40^{\circ}\text{C}$ (forte fièvre)
 - Des réactions œdémateuses au niveau d'un ou des deux membres inférieurs peuvent apparaître suite à la vaccination avec un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Si cette réaction se produit, elle apparaît principalement lors de la primo-vaccination et s'observe dans les premières heures après la vaccination. Les symptômes associés peuvent inclure une cyanose, une rougeur, un purpura transitoire et des pleurs importants. Ils se résorbent spontanément dans les 24 heures sans séquelles.

- *Fréquence inconnue* :
 - Grandes réactions au site d'injection (> 50 mm) y compris un gonflement lymphatique étendu au niveau du site d'injection, se prolongeant au-delà d'une ou deux articulations, ont été rapportées chez des enfants. Ces réactions commencent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à de l'érythème, de la chaleur, de la sensibilité ou une douleur au site d'injection et se résolvent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble dépendre du nombre de doses de vaccin coquelucheux acellulaire préalablement administrées, avec un risque plus important suite aux 4^{ème} et 5^{ème} doses.

Quelques rares cas de névrite brachiale et de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après injection d'autres vaccins contenant de l'anatoxine tétanique.

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de gestation ou avant) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Sans objet.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : vaccins combinés bactériens et viraux (diphthérique *Haemophilus influenzae* type b - coquelucheux poliomyélitique tétanique),
Code ATC : J07C A06

Administré seul, le PRP induit une réponse sérologique mais il est faiblement immunogénique chez les nourrissons. La liaison covalente du PRP à une protéine tétanique permet au vaccin de se comporter comme un antigène des cellules T entraînant une réponse sérologique anti-PRP avec induction d'IgG spécifiques chez le nourrisson et l'installation d'une mémoire immunitaire.

Réponse immunitaire après primo-vaccination:

Les études d'immunogénicité ont montré que tous les nourrissons vaccinés avec trois doses de Pentavac à partir de l'âge de 2 mois avaient des titres d'anticorps protecteurs ($\geq 0,01$ UI/ml), vis-à-vis des antigènes diphthérique et tétanique 1 mois après la troisième dose. Pour ce qui est de la coqueluche, plus de 88 % des nourrissons ont multiplié par 4 leurs titres d'anticorps anti-PT ou anti-FHA. Au moins 99% des enfants primo-vaccinés avaient des titres protecteurs d'anticorps anti-poliomyélitiques vis-à-vis des virus de types 1, 2 et 3 de la poliomyélite et au moins 92% des nourrissons vaccinés avaient un titre d'anticorps anti-PRP supérieur à 0,15 µg/ml.

Dans une étude d'efficacité conduite au Sénégal utilisant un schéma de primo-vaccination en 3 doses sans dose de rappel, l'efficacité protectrice du vaccin coquelucheux acellulaire a été trouvée plus faible après 18 mois que celle du vaccin coquelucheux à germes entiers de Pasteur Mérieux utilisé comme contrôle. La réactogénicité du vaccin coquelucheux acellulaire s'est révélée plus faible que celle du même vaccin coquelucheux à germes entiers dans 2 études cliniques.

Une étude d'immunogénicité conduite en Suède chez des enfants ayant reçu 3 doses de Pentavac à partir de l'âge de 3 mois, a conduit à des résultats de même grandeur en termes de séroprotection et de séroconversion.

Ces études cliniques ont montré que les titres d'anticorps anti-PRP obtenus après administration de Pentavac en primo-vaccination sont inférieurs aux titres obtenus après administration simultanée en deux sites d'injection différents du vaccin diphthérique-tétanique-poliomyélitique-coquelucheux acellulaire (TETRAVAC) et du vaccin *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Cependant, l'impact clinique de cette interaction n'est pas significatif après la troisième dose, quel que soit le schéma de vaccination suivi.

Réponse immunitaire après rappel:

Des études d'immunogénicité conduites chez des enfants ayant bénéficié d'un schéma de primo-vaccination en 3 doses avec Pentavac et un rappel à l'âge de 15 à 18 mois, ont démontré que les réponses anticorps étaient élevées vis-à-vis de tous les composants. 99% des enfants ont développé des titres d'anticorps anti-PRP supérieurs à 1,0 µg/ml.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

5.3 Données de sécurité préclinique

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suspension pour injection :

- Formaldéhyde
- Phénoxyéthanol
- Ethanol anhydre
- Milieu 199 Hanks sans rouge de phénol [milieu complexe contenant des acides aminés (y compris de la phénylalanine), des sels minéraux, des vitamines et d'autres substances (telles que le glucose)]
- Acide acétique glacial et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
- Eau pour injections

Poudre :

- Trométamol
- Sucrose
- Acide chlorhydrique concentré pour ajustement du pH

Pour l'adsorbant : voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Le vaccin doit être administré immédiatement après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre

Flacon unidose (en verre) muni d'un bouchon (en chlorobutyl, élastomère) et d'une capsule détachable (aluminium/polypropylène).

Suspension injectable

Seringue préremplie unidose (en verre), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl), avec aiguille attachée et protégée-aiguille (en élastomère).

Seringue préremplie unidose (en verre), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl) et embout (en élastomère), sans aiguille.

Seringue préremplie unidose (en verre), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl) et embout (en élastomère), avec 1 aiguille séparée (pour chaque seringue).

Seringue préremplie unidose (en verre), munie d'un bouchon-piston (bromobutyl ou chlorobutyl) et embout (en élastomère), avec 2 aiguilles séparées (pour chaque seringue).

Boîtes de 1 ou de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Pour les seringues sans aiguille attachée, l'aiguille doit être montée fermement sur la seringue en opérant une rotation d'un quart de tour.
- Secouer la seringue pré-remplie contenant la suspension jusqu'à ce que son contenu devienne homogène.
- Injecter cette suspension dans le flacon avec la poudre.
- Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre, pour parvenir à un aspect trouble blanchâtre.
- Aspirer immédiatement le vaccin reconstitué dans la seringue.
- Agiter doucement la seringue remplie et administrer rapidement l'injection.
- Si le vaccin reconstitué se divise en 2 parties, une transparente et une ayant un aspect de gel ; dans ce cas, mélanger à nouveau en agitant vigoureusement la seringue avant administration.
- L'aspect trouble blanchâtre du vaccin après reconstitution est normal.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Pasteur Europe - 14 Espace Henry Vallée - 69007 Lyon - France

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE196131

LU: 2009020171

- 0256105: 1 flacon et 1 seringue préremplie sans aiguille
- 0256119: 10 flacons et 10 seringues préremplies sans aiguille
- 0432782: 1 flacon en 1 seringue préremplie avec aiguille attachée
- 0432796: 10 flacons en 10 seringues préremplies avec aiguille attachée
- 0434577: 1 flacon en 1 seringue préremplie avec une aiguille séparée
- 0434581: 10 flacons en 10 seringues préremplies avec une aiguille séparée
- 0434594: 1 flacon en 1 seringue préremplie avec deux aiguilles séparées
- 0434613: 10 flacon en 10 seringues préremplies avec deux aiguilles séparées

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/11/1997

Date de dernier renouvellement : 13/07/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2023