1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

M-M-RvaxPro poudre et solvant pour suspension injectable
M-M-RvaxPro poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Virus de la rougeole[1] souche Edmonston Enders (vivant, atténué)...au minimum 1 x 10^3 $DICT_{50}$*
Virus des oreillons[1] souche Jeryl Lynn [niveau B] (vivant, atténué)..au minimum 12,5 x 10^3 $DICT_{50}$*
Virus de la rubéole[2] souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué).....au minimum 1 x 10^3 $DICT_{50}$*

* dose infectant 50% des cultures tissulaires.
([1]) Produit sur cellules d'embryon de poulet.
([2]) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA).
Ce vaccin contient des traces de néomycine. Voir rubrique 4.3.

Excipient(s) à effet notoire
Le vaccin contient 14,5 milligrammes de sorbitol par dose. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable (poudre pour injection).

Avant reconstitution, la poudre est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est un liquide clair et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

M-M-RvaxPro est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois (voir rubrique 4.2).

M-M-RvaxPro peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable qui sont au contact de femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole, voir rubrique 5.1.

M-M-RvaxPro doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Sujets âgés de 12 mois et plus

Les sujets âgés de 12 mois et plus doivent recevoir une dose à une date donnée. Une seconde dose peut être administrée au moins 4 semaines après la première dose conformément aux recommandations officielles. La seconde dose est destinée aux sujets n'ayant pas répondu à la première dose quelle qu'en soit la cause.

- Nourrissons âgés de 9 à 12 mois

Des données d'immunogénicité et de tolérance ont montré que M-M-RvaxPro peut être administré aux nourrissons âgés entre 9 et 12 mois, selon les recommandations officielles ou lorsqu'une protection précoce est considérée comme nécessaire (par exemple, garde en collectivités, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole). Ces nourrissons doivent être revaccinés entre 12 et 15 mois. La nécessité d'une dose additionnelle avec un vaccin contenant la valence rougeole doit être envisagée conformément aux recommandations officielles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Nourrissons âgés de moins de 9 mois

Il n'existe pas actuellement de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'administration de M-M-RvaxPro pour des enfants de moins de 9 mois.

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire (IM) ou par voie sous-cutanée (SC).

Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse chez les enfants plus jeunes et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation.

Pour les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de ce médicament, et pour les instructions de reconstitution de ce médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au vaccin rougeole, oreillons, rubéole, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, y compris la néomycine (voir rubriques 2 et 4.4).

Grossesse. De plus, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (voir rubrique 4.6).

La vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5 °C).

Tuberculose active non traitée. Il n'a pas été observé d'aggravation de la maladie chez des enfants sous traitement anti-tuberculeux lorsqu'ils sont vaccinés par le vaccin vivant contre la rougeole. Aucune étude n'a été rapportée à ce jour concernant l'effet des vaccins rougeoleux sur des enfants tuberculeux non traités.

Dyscrasies sanguines (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant les systèmes lymphatique et hématopoïétique.

Traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). M-M-RvaxPro n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou par voie locale (par exemple, pour la prophylaxie de l'asthme ou en traitement substitutif).

Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple, déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4 + < 25%; enfants de 12 à 35 mois : CD4 + < 20%; enfants de 36 à 59 mois : CD4 + < 15% (voir rubrique 4.4).

Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie et de décès ont été rapportés comme conséquences directes d'une infection disséminée du virus rougeoleux vaccinal.

Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement dans les rares cas où une réaction anaphylactique surviendrait après l'administration du vaccin (voir rubrique 4.8).

Les adultes et les adolescents ayant des antécédents allergiques sont des sujets potentiellement à risque de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Il est recommandé de surveiller l'apparition précoce de signes évoquant de telles réactions chez toutes les personnes considérées à risque suivant la vaccination.

Le vaccin vivant contre la rougeole et le vaccin vivant contre les oreillons étant produits sur cellules d'embryons de poulets, les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou d'autres réactions immédiates (urticaire, gonflement de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou état de choc, par exemple) suite à l'ingestion d'œuf peuvent être exposés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité immédiate. Dans de tels cas, le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination.

M-M-RvaxPro doit être administré avec prudence aux sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions ou des antécédents de lésion cérébrale. Le médecin doit être attentif à toute élévation de température qui pourrait survenir après vaccination (voir rubrique 4.8).

Les nourrissons âgés de 9 à 12 mois vaccinés avec un vaccin contenant la valence rougeole lors d'épidémies de rougeole ou pour d'autres raisons peuvent ne pas répondre au vaccin en raison de la présence d'anticorps circulants d'origine maternelle et/ou de l'immaturité de leur système immunitaire (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Thrombocytopénie
Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.
Les sujets présentant une thrombocytopénie peuvent développer une thrombocytopénie plus sévère suite à la vaccination. De plus, les sujets ayant eu une thrombocytopénie suite à l'administration d'une première dose de M-M-RvaxPro (ou d'un de ses composants) peuvent développer une thrombocytopénie avec des doses supplémentaires. Le statut sérologique peut être évalué afin de déterminer si des doses supplémentaires de vaccin sont nécessaires ou non. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination avec M-M-RvaxPro dans de tels cas (voir rubrique 4.8).

Autres
La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique, déficits en complément).

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (voir rubrique 4.3) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents ; par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons ou la rubéole en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, oreillons et rubéole.

La vaccination avec M-M-RvaxPro peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Transmission
De faibles quantités du virus vivant atténué de la rubéole sont excrétées par le nez ou la gorge, 7 à 28 jours après la vaccination, chez la majorité des sujets vaccinés « réceptifs ». La transmission de ce virus à des personnes « réceptives » en contact avec des sujets vaccinés n'a pas été formellement démontrée. En conséquence, la transmission par contact proche, bien que reconnue en théorie comme possible, n'est pas considérée comme un risque significatif. Cependant, la transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel a été documentée sans que la maladie ne se manifeste (voir rubrique 4.6).

Aucun cas de transmission du virus rougeoleux de la souche Edmonston Enders plus atténuée ou du virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn de sujets vaccinés à des sujets « réceptifs » n'a été rapporté.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 milligrammes) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Potassium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 milligrammes) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Sorbitol (E 420)
Ce médicament contient 14,5 milligrammes de sorbitol par dose. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

Interférence avec des analyses biologiques : voir rubrique 4.5.

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

Immunoglobulines
Ne pas administrer d'immunoglobulines (Ig) de façon concomitante avec M-M-RvaxPro.

L'administration concomitante d'immunoglobulines avec M-M-RvaxPro peut interférer avec la réponse immunitaire attendue. La vaccination doit être différée d'au moins 3 mois après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines sériques humaines.

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, y compris les préparations d'immunoglobulines, doit être évitée dans le mois qui suit l'administration d'une dose de M-M-RvaxPro, à moins que cela ne soit considéré comme indispensable.

Analyses biologiques
Il a été observé que les vaccins vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole administrés individuellement peuvent conduire à une baisse temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Aussi, si un test tuberculinique doit être pratiqué, il doit être fait soit à une date quelconque avant la vaccination, soit simultanément, soit 4 à 6 semaines au moins après vaccination avec M-M-RvaxPro.

Administration concomitante avec d'autres vaccins
M-M-RvaxPro peut être co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué.

Des données cliniques publiées soutiennent l'administration concomitante de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (ci-après MSD) avec d'autres vaccins de l'enfance, incluant DTCa (Diphtérie,Tétanos, Coqueluche acellulaire) (ou DTCe) (Diphtérie,Tétanos, Coqueluche à germes entiers), IPV (ou OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* type b et le vaccin de l'hépatite B), et VAR (varicelle).

Sur la base d'études cliniques réalisées avec un vaccin quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et varicelle et avec la précédente formulation du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD, M-M-RvaxPro peut être co-administré avec un vaccin hépatite A. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées et que le profil de tolérance des vaccins administrés était similaire.

Etant donné que M-M-RvaxPro a montré des profils de tolérance et d'immunogénicité similaires à la formulation précédente du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD, l'expérience acquise avec ce vaccin peut être prise en compte.

L'administration concomitante de M-M-RvaxPro avec d'autres vaccins doit être effectuée en des sites d'injection différents, ou un mois avant ou après l'administration d'autres vaccins à virus vivants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec M-M-RvaxPro.

Aucune étude n'a été conduite avec M-M-RvaxPro chez la femme enceinte.

Dans une revue portant sur plus de 3 500 femmes qui étaient sans le savoir, en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé. La surveillance après mise sur le marché a identifié un cas de syndrome de rubéole congénitale associé à la souche vaccinale contre la rubéole, suite à la vaccination par inadvertance d'une femme enceinte avec un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté, après l'administration de vaccins contre la rougeole ou les oreillons chez la femme enceinte.

La vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse, avec les vaccins contre la rougeole, des oreillons et la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

Allaitement
Des études ont montré que les femmes qui allaitent et qui sont vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole, peuvent excréter le virus dans le lait et le transmettre à leur enfant. Aucun enfant dont la sérologie montrait une infection par la rubéole n'a présenté de maladie symptomatique. On ne sait pas si le virus vaccinal de la rougeole ou des oreillons est excrété dans le lait maternel. Aussi, une attention particulière est recommandée quand M-M-RvaxPro est administré à une femme qui allaite.

Fertilité
M-M-RvaxPro n'a pas été evalué dans des études de fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est attendu que M-M-RvaxPro n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance
Au cours des essais cliniques, M-M-RvaxPro a été administré à 1 965 enfants (voir rubrique 5.1), et le profil de tolérance générale était comparable à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD.

Au cours d'un essai clinique, 752 enfants ont reçu M-M-RvaxPro soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. Le profil de tolérance général du vaccin administré par l'une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions aux sites d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe IM (15,8%) par rapport au groupe SC (25,8%).

Tous les effets indésirables ont été évalués chez 1 940 enfants. Parmi ces enfants, les effets indésirables liés au vaccin, résumés dans la rubrique b, ont été observés chez des sujets suite à la vaccination avec M-M-RvaxPro (excluant les rapports isolés avec une fréquence < 0,2%).

Comparée à la première dose, une seconde dose de M-M-RvaxPro n'est pas associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes cliniques y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité.

De plus, d'autres effets indésirables rapportés après la commercialisation de M-M-RvaxPro et/ou au cours d'essais cliniques et suite à la commercialisation des précédentes formulations des vaccins monovalents ou combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqués par MSD sont disponibles et sont résumées dans la rubrique b, sans notion de causalité ou de fréquence. La fréquence de ces événements indésirables est qualifiée de « indéterminée » quand elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles. Ces données ont été collectées sur la base de plus de 400 millions de doses distribuées à travers le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de M-M-RvaxPro sont : fièvre (38,5 °C ou plus), réactions au site d'injection incluant douleur, gonflement et érythème.

b. Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence utilisant la convention suivante :
[Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	
Rhino-pharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique†, rougeole atypique, épididymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, panencéphalite subaiguë sclérosante†	Fréquence indéterminée
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
Troubles du système immunitaire	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels que œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
Troubles psychiatriques	
Pleurs	Peu fréquent
Irritabilité	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	

Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite†, encéphalopathie†, convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à inclusion (voir rubrique 4.3), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	Fréquence indéterminée
Troubles oculaires	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	
Surdité de perception	Fréquence indéterminée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (voir rubrique 4.3), mal de gorge	Fréquence indéterminée
Troubles gastro-intestinaux	
Diarrhées ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Eruption morbilliforme ou autre éruption	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, granulome cutané (associé au virus de la rubéole dérivé du vaccin)	Fréquence indéterminée
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	
Arthrite† et/ou arthralgie† (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration	
Fièvre (38.5 °C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Eruption au site d'injection	Peu fréquent
Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piqûre de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, tuméfaction et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
Troubles vasculaires	
Vascularite	Fréquence indéterminée

† Voir rubrique c

c. Description des effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés suite à la vaccination rougeole, oreillons et rubéole. Bien qu'une relation de causalité entre d'autres souches vaccinales oreillons et la méningite aseptique ait été démontrée, il n'y a aucune preuve d'un lien entre la souche vaccinale oreillons Jeryl Lynn et la méningite aseptique.

Encéphalite et Encéphalopathie

Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie inflammatoire et de décès comme une conséquence directe d'une infection disséminée par le virus de la rougeole contenu dans le vaccin ont été rapportés (voir rubrique 4.3); des cas d'infection disséminée par le virus vaccinal des oreillons et de la rubéole ont également été rapportés.

Panencéphalite subaiguë sclérosante
Il n'existe pas de preuve que le vaccin contre la rougeole puisse induire une panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS). Des cas de PESS ont été rapportés chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par la rougeole sauvage mais avaient reçu le vaccin contre la rougeole. Parmi ces cas, certains seraient la conséquence de rougeoles non diagnostiquées durant la première année de vie ou éventuellement de la vaccination rougeoleuse. Les résultats d'une étude cas-contrôle rétrospective conduite par les Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies aux Etats-Unis suggèrent que l'effet global du vaccin contre la rougeole a été de protéger contre la PESS en prévenant la rougeole et le risque inhérent de PESS.

Arthralgies et/ou arthrite
Arthralgies et/ou arthrite (habituellement transitoire et rarement chronique) et polynévrite sont les caractéristiques d'une rubéole à virus sauvage et peuvent varier en fréquence et en gravité selon l'âge et le sexe. Elles sont plus importantes chez les femmes adultes, et moins importantes chez les enfants prépubères. Chez les enfants, après vaccination, les réactions touchant les articulations sont généralement peu fréquentes (0 à 3%) et de courte durée. Chez les femmes, l'incidence de l'arthrite et de l'arthralgie est généralement plus élevée que celle constatée chez les enfants (12 à 20%), et les réactions tendent à être plus marquées et de plus longue durée. Les symptômes peuvent persister quelques mois, voire, dans de rares cas, quelques années. Chez les adolescentes, l'incidence des réactions semble être intermédiaire entre ce qui est constaté chez les enfants et ce qui est constaté chez les femmes adultes. Même chez les femmes plus âgées (35 à 45 ans), ces réactions sont généralement bien tolérées et interfèrent rarement sur les activités normales.

Arthrite chronique
L'arthrite chronique a été associée à la rubéole à virus sauvage et a été reliée à la persistance du virus et/ou d'un antigène viral isolé à partir des tissus corporels. Les sujets vaccinés ont rarement développé des symptômes articulaires chroniques.

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 le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'administration d'une dose supérieure à celle recommandée de M-M-RvaxPro a été rarement rapportée et le profil des effets indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de M-M-RvaxPro.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin viral, code ATC : J07BD52.

Evaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique
Une étude comparative sur 1 279 sujets recevant M-M-RvaxPro ou la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD (produit avec de l'albumine humaine sérique) a montré que l'immunogénicité et le profil de tolérance étaient comparables entre les 2 produits.

Des études cliniques sur 284 enfants séronégatifs vis-à-vis des trois virus et âgés de 11 mois à 7 ans, ont démontré que la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD est hautement immunogène et généralement bien tolérée. Dans ces études, une seule injection du vaccin a induit la formation d'anticorps anti-hémagglutinine rougeoleux chez 95% des sujets « réceptifs », d'anticorps neutralisants le virus des oreillons chez 96% des sujets « réceptifs » et d'anticorps anti-hémagglutinine rubéoleux chez 99% des sujets « réceptifs ».

Evaluation de l'immunogénicité chez les enfants âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose
Une étude clinique a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par MSD administré avec un schéma en 2 doses, les doses étant données à 3 mois d'intervalle chez 1 620 sujets en bonne santé âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose. Le profil de tolérance après la 1ère et 2ème dose était généralement comparable pour toutes les cohortes d'âge.

Dans l'analyse complète des résultats (sujets vaccinés indépendamment de leur titre de base d'anticorps) des taux de séroprotection élevés > 99 % ont été mis en évidence pour les oreillons et la rubéole après l'administration de la deuxième dose, indépendamment de l'âge du vacciné à la première dose. Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 98,1 % quand la première dose était administrée à 11 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non infériorité atteint). Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 94,6 % quand la première dose était administrée à 9 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non infériorité non atteint).

Les taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole pour l'analyse complète des résultats sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 6 semaines après la 1ère dose et 6 semaines après la deuxième

Valence (niveau de séroprotection)	Moment	1ère Dose à 9 mois / 2ème Dose à 12 mois N = 527	1ère Dose à 11 mois / 2ème Dose à 14 mois N = 480	1ère Dose à 12 mois / 2ème Dose à 15 mois N = 466
		Taux de séroprotection [IC 95%]	Taux de séroprotection [IC 95%]	Taux de séroprotection [IC 95%]
Rougeole (titre ≥255 mUI/mL)	**Après 1ère Dose**	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Après 2ème Dose	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Oreillons (titre ≥10 units d'Ac ELISA/mL)	**Après 1ère Dose**	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Après 2ème Dose	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubéole (titre ≥10 UI/mL)	**Après 1ère Dose**	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Après 2ème Dose	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Les moyennes géométriques des titres (MGTs) après la 2ème dose contre les oreillons et la rubéole étaient comparables entre toutes les classes d'âge, tandis que les MGTs contre la rougeole étaient inférieures chez les sujets qui ont reçu la première dose à l'âge de 9 mois comparativement aux sujets qui ont reçu la première dose à l'âge de 11 ou 12 mois.

Une étude comparative chez 752 sujets recevant M-M-RvaxPro soit par voie intramusculaire soit par voie sous-cutanée a montré une immunogénicité comparable entre les deux voies d'administration.

L'efficacité des composants de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD a été établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle, qui ont démontré un haut degré d'efficacité protectrice. Ces études ont également établi que la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole correspondait à la protection conférée contre ces maladies.

Vaccination après exposition
La vaccination des personnes exposées à la souche sauvage de la rougeole peut conférer une protection si le vaccin est administré dans les 72 heures après l'exposition. Toutefois, si le vaccin est administré quelques jours avant l'exposition, une protection substantielle peut être apportée. Il n'y a pas de preuve concluante que la vaccination de sujets récemment exposés à la souche sauvage des oreillons ou de la rubéole induise une protection.

Efficacité terrain
Plus de 400 millions de doses de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD ont été distribuées dans le monde (de 1978 à 2003). L'utilisation répandue d'un schéma de vaccination à deux doses aux Etats-Unis et dans des pays tels que la Finlande et la Suède a conduit à une réduction de plus de 99% de l'incidence de chacune des trois maladies ciblées.

Adolescentes et femmes, non enceintes
La vaccination avec le vaccin contenant le virus vivant atténué de la rubéole des adolescentes non enceintes et des femmes non enceintes en âge de procréer « réceptives » est indiquée si certaines précautions sont prises (voir rubriques 4.4 et 4.6). La vaccination des femmes post-pubères « réceptives » confère une protection individuelle contre une possible infection par le virus de la rubéole pendant la grossesse, prévenant ainsi d'une infection du fœtus et des anomalies congénitales associées.

Les sujets âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable en contact avec des femmes enceintes « réceptives » doivent recevoir un vaccin contenant le virus atténué vivant de la rubéole (tel que M-M-RvaxPro ou un vaccin monovalent contre la rubéole) afin de réduire le risque d'exposition de la femme enceinte.

Sujets probablement « réceptifs » aux oreillons et à la rubéole
Il est préférable d'administrer M-M-RvaxPro aux sujets probablement « réceptifs » aux oreillons ou à la rubéole. Les individus nécessitant une vaccination contre la rougeole peuvent recevoir M-M-RvaxPro, quel que soit leur statut immunitaire concernant les oreillons et la rubéole si un vaccin monovalent contre la rougeole n'est pas immédiatement disponible.

Administration concomitante
Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (Protocole V114-029), 1 720 nourrissons en bonne santé ont été randomisés pour recevoir Vaxneuvance (un vaccin pneumococcique conjugué (VPC) -15 valent) ou un VPC 13-valent. Les nourrissons ont reçu également

d’autres vaccins pédiatriques standards, dont M-M-RvaxPro, qui était co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué entre l’âge de 12 et 15 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques n'ont pas été conduites avec ce vaccin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Sorbitol (E 420)
Phosphate de sodium (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4)
Phosphate de potassium (KH_2PO_4/K_2HPO_4)
Saccharose
Gélatine hydrolysée
Milieu 199 avec sels de Hanks
Milieu minimum essentiel Eagle (MEM)
L-glutamate de sodium
Néomycine
Rouge de phénol
Bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$)

Acide chlorhydrique (HCl) (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (NaOH) (pour ajuster le pH)

Solvant
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures quand le vaccin est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon de poudre dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

M-M-RvaxPro avec solvant pour reconstitution en flacon :

Poudre en flacon (verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en flacon (verre de Type I) avec bouchon (caoutchouc chlorobutyl), boîtes de 1, 5 et 10.

M-M-RvaxPro avec solvant pour reconstitution en seringue préremplie :

Poudre en flacon (verre de Type I) avec un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre de Type I), avec bouchon piston (caoutchouc bromo ou chlorobutyl) et protège-embout (caoutchouc styrène-butadiène).

Boîtes de 1, 10 et 20 seringues préremplies, soit sans aiguille, avec 1 aiguille séparée, ou avec 2 aiguilles séparées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant d'être mélangée avec le solvant, la poudre du vaccin est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est un liquide clair et incolore. Une fois complètement reconstitué, le vaccin est un liquide jaune clair.

Pour reconstituer le vaccin, utiliser le solvant fourni.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stérile à usage unique pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Une aiguille doit être utilisée pour la reconstitution et une autre nouvelle aiguille pour l'injection.

Instructions pour la reconstitution

M-M-RvaxPro avec solvant pour reconstitution en flacon :

Prélever la totalité du contenu du flacon de solvant avec une seringue à utiliser pour la reconstitution et injection. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de bien mélanger.

Le vaccin reconstitué ne doit pas être utilisé si une particule étrangère est notée ou si l'aspect du solvant, de la poudre ou du vaccin reconstitué diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Après reconstitution, il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement afin de minimiser la perte d'activité, ou dans les 8 heures s'il est conservé au réfrigérateur.

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

Prélever la totalité du contenu du vaccin reconstitué dans le flacon avec une seringue, changer l'aiguille et injecter la totalité du volume par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

M-M-RvaxPro avec solvant pour reconstitution en seringue préremplie :

Pour fixer l'aiguille, elle doit être fermement montée sur l'embout de la seringue et sécurisée en la tournant.

Injecter la totalité du contenu de la seringue de solvant dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de bien mélanger.

Le vaccin reconstitué ne doit pas être utilisé si une particule étrangère est notée ou si l'aspect du solvant, de la poudre ou du vaccin reconstitué diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Après reconstitution, il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement afin de minimiser la perte d'activité, ou dans les 8 heures s'il est conservé au réfrigérateur.

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

Prélever la totalité du contenu du vaccin reconstitué dans le flacon avec une seringue, changer l'aiguille et injecter la totalité du volume par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002
EU/1/06/337/005
EU/1/06/337/006
EU/1/06/337/007
EU/1/06/337/008
EU/1/06/337/009
EU/1/06/337/010
EU/1/06/337/011
EU/1/06/337/012
EU/1/06/337/013
EU/1/06/337/014

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 mai 2006
Date de dernier renouvellement : 05 mai 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du médicament : https://www.ema.europa.eu.