ProQuad

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable
ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux (vivant).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Virus de la rougeole[1] souche Enders' Edmonston (vivant, atténué)...au minimum 3,00 $\log_{10}$ $DICT_{50}$*
Virus des oreillons[1] souche Jeryl Lynn (niveau B) (vivant, atténué)..au minimum 4,30 $\log_{10}$ $DICT_{50}$*
Virus de la rubéole[2] souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué).....au minimum 3,00 $\log_{10}$ $DICT_{50}$*
Virus de la varicelle[3] souche Oka/Merck (vivant, atténué).....au minimum 3,99 $\log_{10}$ UFP**

* dose infectant 50 % des cultures tissulaires
** unités formant plages

(1) Produit sur cellules d'embryon de poulet.
(2) Produit sur fibroblastes diploïdes humains pulmonaires (WI-38).
(3) Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5).

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 16 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 blanc à jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est un liquide clair et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ProQuad est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la vaccination simultanée contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

ProQuad peut être administré aux sujets à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (par exemple, conformément au calendrier vaccinal national, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole; voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ProQuad doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

- Sujets âgés de 12 mois et plus

Les sujets à partir de 12 mois doivent recevoir deux doses de ProQuad ou une seule dose de ProQuad suivie d'une deuxième dose de vaccin varicelle monovalent pour une protection optimale contre la varicelle (voir rubrique 5.1). Un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre la première et la deuxième dose d'un vaccin vivant atténué. Il est préférable que la deuxième dose soit administrée dans les 3 mois suivant la première dose.

- Sujets âgés de 9 à 12 mois

Des données d'immunogénicité et de tolérance ont montré que ProQuad peut être administré aux sujets âgés entre 9 et 12 mois, dans certaines circonstances (par exemple conformément aux recommandations officielles ou lorsqu'une protection précoce est considérée comme nécessaire). Dans de tels cas, les sujets doivent recevoir une seconde dose de ProQuad, avec un intervalle minimum de 3 mois, afin d'assurer une protection optimale contre la rougeole et la varicelle (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Sujets âgés de moins de 9 mois

ProQuad n'est pas indiqué dans ce sous-groupe de la population pédiatrique. La tolérance et l'efficacité de ProQuad chez les enfants âgés de moins de 9 mois n'ont pas été établies.

ProQuad peut être utilisé comme deuxième dose chez les sujets qui ont préalablement reçu un vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux et un vaccin varicelleux.

Mode d'administration

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

Les sites d'injection privilégiés sont la région antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

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

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament : voir rubrique 6.6.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Le vaccin ne doit en aucun cas être injecté par voie intravasculaire.

4.3 Contre-indications

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

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

Traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes) (voir rubrique 4.8). ProQuad n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou par voie parentérale à faible dose (par exemple, pour la prophylaxie asthmatique 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 rubriques 4.4 et 4.8).

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.

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

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

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

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.

Un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans les rares cas où une réaction anaphylactique surviendrait après l'administration du vaccin.

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

ProQuad 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 sujets âgés de moins de 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).

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination avec ProQuad car des cas de syndrome de Reye ont été rapportés après la prise de salicylés lors d'une varicelle.

La vaccination par ProQuad peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Transmission
De faibles quantités du virus vivant atténué de la rubéole ont été 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 une possibilité, 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 Enders' Edmonston plus atténuée ou du virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn de sujets vaccinés à des sujets "réceptifs" n'a été rapporté.

L'expérience acquise après commercialisation suggère qu'une transmission du virus vaccinal varicelleux (souche Oka/Merck) entraînant une infection varicelle, y compris une maladie disséminée, peut survenir dans de rares cas entre des sujets vaccinés (qui développent ou non une éruption de type varicelle) et des sujets "réceptifs" à la varicelle, y compris des sujets sains ainsi que des sujets à haut risque (voir rubrique 4.8).

Sont considérés comme sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle :

- les sujets immunodéprimés (voir rubrique 4.3),
- les femmes enceintes sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative,
- les nouveau-nés de mère sans antécédent connu de varicelle ou présentant une sérologie négative.

Les sujets vaccinés doivent éviter, dans la mesure du possible, d'avoir des contacts proches avec des sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle, jusqu'à 6 semaines après la vaccination. S'il s'avère impossible au sujet vacciné d'éviter tout contact avec des sujets à haut risque "réceptifs" à la varicelle, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal varicelleux doit être évalué, avant de vacciner, par rapport au risque d'acquérir et de transmettre le virus sauvage de la varicelle.

Thrombocytopénie
Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients présentant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation, car, chez ces sujets, l'administration par voie intramusculaire peut entraîner des saignements.

Lors des essais cliniques, aucun cas de thrombocytopénie ou d'aggravation de thrombocytopénie chez les sujets vaccinés avec ProQuad n'a été rapporté. Au cours de la surveillance après commercialisation, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés après la première dose effectuée avec ProQuad. En outre, des cas de thrombocytopénie ont été rapportés après la première dose ou après la re-vaccination par un vaccin contre la rougeole ; un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ; et un vaccin contre la varicelle. L'expérience acquise depuis la commercialisation du vaccin vivant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole indique que les sujets qui présentent une thrombocytopénie peuvent développer une thrombocytopénie plus sévère suite à la vaccination. De plus, les sujets ayant eu une thrombocytopénie suivant l'administration d'une première dose de vaccin vivant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole peuvent développer une thrombocytopénie avec des doses supplémentaires.
Le statut sérologique peut être évalué afin de déterminer si des doses additionnelles de vaccin sont nécessaires. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination avec ProQuad dans de tels cas (voir rubrique 4.8).

Convulsions Fébriles
Un risque accru de convulsions fébriles a été observé dans les 5 à 12 jours suivant l'administration de la première dose du vaccin quadrivalent rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux chez des enfants, par rapport à une administration concomitante du vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et du vaccin varicelleux (voir les rubriques 4.8 et 5.1).

Autres
La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique et 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, la rubéole ou la varicelle en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

Prophylaxie après exposition
Aucune donnée clinique concernant l'administration de ProQuad après exposition à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole ou à la varicelle n'est disponible. Cependant, la prophylaxie après exposition à la varicelle et à la rougeole a été démontrée avec respectivement le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et les vaccins contenant la valence rougeole fabriqués par Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, Etats-Unis (ci-après MSD).

Encéphalite
Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose et est considéré comme essentiellement sans sodium.

Potassium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose et est considéré comme essentiellement sans potassium.

Sorbitol
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

Un intervalle minimum d'un mois doit être respecté entre l'administration d'un vaccin à virus vivant et ProQuad.

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination avec ProQuad (voir rubrique 4.4).

Ne pas administrer d'immunoglobulines (Ig) ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle (IgVZV) de façon concomitante avec ProQuad.

L'administration concomitante d'immunoglobulines et de ProQuad 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 (Ig). Cependant, en fonction du type de transfusion, de l'indication et de la dose de l'Ig utilisée, l'intervalle adéquat proposé entre la transfusion ou l'administration d'Ig et la vaccination pourra varier (par exemple, 5 mois pour IgVZV).

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre le virus de la varicelle, y compris les IgVZV ou d'autres Ig, dans le mois qui suit l'administration d'une dose de ProQuad, peut diminuer la réponse immunitaire du vaccin et, ainsi, réduire son efficacité protectrice. Aussi, l'administration d'un de ces produits doit être évitée pendant le mois qui suit l'administration d'une dose de ProQuad, à moins que cela ne soit considéré comme indispensable.

Il a été observé que les vaccins vivants rougeoleux, des oreillons et rubéoleux 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 ProQuad.

Administration concomitante avec d'autres vaccins :
Des études cliniques ont démontré que ProQuad peut être administré simultanément (mais à un site d'injection différent) avec: Prevenar et/ou un vaccin hépatite A, ou avec des vaccins monovalents ou combinés contenant les valences diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélite inactivé, ou l'hépatite B. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées. Le profil de tolérance des vaccins administrés était comparable (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles sont insuffisantes pour préconiser l'administration de ProQuad en même temps que d'autres vaccins.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec ProQuad.

Aucune étude n'a été conduite avec ProQuad 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, les oreillons ou la varicelle chez la femme enceinte.

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
Les études ont montré que les femmes qui allaitent et qui sont vaccinées avec le vaccin vivant atténué rubéoleux, peuvent excréter le virus dans le lait maternel et le transmettre à leur enfant. Aucun enfant dont la sérologie montrait une infection par la rubéole n'a présenté de maladie symptomatique. Il n'existe aucune preuve que le virus varicelleux soit excrété dans le lait maternel. 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 lorsque la vaccination d'une femme qui allaite est envisagée avec ProQuad.

Fertilité
Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal avec ProQuad. ProQuad n'a pas été évalué pour sa capacité à altérer la 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 ProQuad 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 de 5 essais cliniques, ProQuad a été administré à 6038 enfants âgés de 12 à 23 mois sans vaccin associé. Lors de ces études les enfants ont reçu soit la formulation réfrigérée actuelle soit une formulation précédente de ProQuad. Les enfants de ces études ont été suivis pendant six semaines après vaccination. Les profils de tolérance étaient comparables entre les deux formulations après une seule dose. Les seuls effets indésirables systémiques liés au vaccin et rapportés à une fréquence significativement plus élevée chez les sujets ayant reçu la formulation précédente de ProQuad comparés aux sujets ayant reçu le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD, et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) étaient la fièvre (≥39,4°C équivalent rectal ou considérée élevée) et l'éruption de type rougeole. La fièvre et l’éruption de type rougeole sont apparues dans les 5 à 12 jours suivant la vaccination, ont été de courte durée et se sont résolues sans séquelle à long terme. La douleur/sensibilité/endolorissement au site d'injection ont été rapportés à une fréquence statistiquement plus basse chez les sujets ayant reçu ProQuad.

Le seul effet indésirable qui a été plus fréquent chez les sujets ayant reçus ProQuad que chez les sujets ayant reçus le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et le vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqués par MSD a été une éruption au site d’injection.

Suite à l'administration de Proquad seul dans 7 essais cliniques, le taux de fièvre (≥39,4°C équivalent rectal) observé était de 10,1 à 39,4 %. En comparaison, après l'administration concomitante de ProQuad avec Prevenar et/ou un vaccin hépatite A dans 3 essais cliniques, le taux de fièvre (≥ 39,4°C équivalent rectal) observé était de 15,2 à 27,2 %.

Dans un essai clinique de ProQuad administré en concomitance avec Infanrix Hexa, les taux de fièvre (≥ 38,0°C équivalent rectal) étaient de 69,3 % après l'administration concomitante, de 61,1% après l'administration de ProQuad seul, et de 57,3 % après l'administration d'Infanrix Hexa seul ; les taux de fièvre (≥ 39,4°C équivalent rectal) étaient de 22,6 % après l'administration concomitante, de 20,5 % après l'administration de ProQuad seul, et de 15,9 % après l'administration d'Infanrix Hexa seul.

Le profil de tolérance de ProQuad était comparable qu'il soit administré seul ou de façon concomitante avec d'autres vaccins.

Enfants ayant reçu une seconde dose de ProQuad
Dans huit études cliniques, les fréquences des effets indésirables après une seconde dose de ProQuad étaient en général similaires ou plus basses qu'après la première dose. Dans trois de ces études, la fréquence des érythèmes et gonflements au site d'injection a été significativement plus élevée après la seconde dose qu'après la première dose, cependant, dans les cinq autres études, la fréquence de chacune de ces réactions a été similaire après la première et la deuxième dose. La fréquence des fièvres dans les huit études était plus basse après la seconde dose qu'après la première dose.

Enfants ayant reçu ProQuad par voie intramusculaire
Les profils de tolérance des voies d’administration IM et SC étaient comparables ; toutefois, dans le groupe IM, moins d’enfants ont présenté des réactions indésirables au site d’injection après chaque dose (voir description de l’étude à la rubrique 5.1).

Enfants ayant reçu ProQuad entre l'âge de 4 et 6 ans après la première vaccination avec le vaccin varicelle (Oka/Merck) et le vaccin rougeole, oreillons, rubéole fabriqué par MSD
Les fréquences et les types d'effets indésirables constatés dans le groupe ayant reçu ProQuad étaient en général similaires à ceux des groupes ayant reçu le vaccin varicelleux et le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD (voir rubrique 5.1 pour la description de l'étude).

Aucune étude spécifique n’a été conduite chez les sujets âgés de plus de 2 ans qui n'avaient pas reçu précédemment de vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux.

Les principaux événements indésirables rapportés avec l'utilisation de ProQuad sont : réactions au site d'injection incluant douleur/sensibilité/endolorissement, rougeur, gonflement ou ecchymose; fièvre (≥39,4°C équivalent rectal); irritabilité; éruption (incluant éruption de type rougeole, de type varicelle et éruption au site d'injection); infection respiratoire haute; vomissements et diarrhée.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés comme liés au vaccin par l'investigateur, après une seule dose de ProQuad. Plusieurs événements indésirables ont été sollicités au cours des études cliniques et sont désignés avec le symbole (‡). De plus, d'autres événements indésirables ont été rapportés après la commercialisation de ProQuad et/ou au cours d'essais cliniques et suite à la commercialisation du vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqué par MSD ainsi que des vaccins monovalents rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD ou avec le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck). La fréquence de ces événements indésirables est qualifiée de "indéterminée" quand elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	
Infection de l'oreille, Gastroentérite, Otite moyenne, Pharyngite, Infection virale, Erythème viral	Peu fréquent
Cellulite, Infection des voies respiratoires, Infection cutanée, Angine, Varicelle* ‡, Conjonctivite virale	Rare
Méningite aseptique*, Encéphalite*, Epididymite, Zona*, Infection, Rougeole, Orchite, Parotidite	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucocytose, Lymphadénopathie	Rare
Lymphadénite, Thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Rare
Réaction anaphylactoïde, Réaction anaphylactique, Angiocœdème, Œdème du visage et Œdème périphérique	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diminution de l'appétit	Peu fréquent
Déshydratation	Rare
Affections psychiatriques	
Irritabilité	Fréquent
Pleurs, Troubles du sommeil	Peu fréquent
Apathie, Besoin de compagnie, Instabilité psychomotrice	Rare
Affections du système nerveux	
Convulsions fébriles*, Somnolence	Peu fréquent
Ataxie, Convulsions, Céphalées, Hyperkinésie, Hypersomnie, Léthargie, Tremblements	Rare
Paralysie de Bell, Accident cérébrovasculaire, Sensation vertigineuse, Encéphalopathie*, Syndrome de Guillain-Barré, Encéphalite post rougeoleuse à inclusion (voir rubrique 4.3), Paralysie oculaire, Paresthésie, Polyneuropathie, Panencéphalite sclérosante subaiguë*, Syncope, Myélite transverse	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	
Conjonctivite, Ecoulement de l'œil, Blépharite, Irritation de l'œil, Gonflement de l'œil, Hyperémie oculaire, Augmentation du larmoiement, Inconfort oculaire	Rare
Œdème de la paupière, Névrite optique, Rétinite, Névrite rétrobulbaire	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Otalgie	Rare
Surdité neurosensorielle	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	
Rougeur, pâleur	Rare

Extravasation	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux, Congestion des voies respiratoires, Rhinorrhée	Peu fréquent
Trouble des sinus, Eternuement, Respiration sifflante	Rare
Bronchospasme, Bronchite, Pneumopathie (voir rubrique 4.3), Pneumonie, Rhinite, Sinusite, Douleur oropharyngée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, Vomissements	Fréquent
Douleur abdominale haute, Nausée, Stomatite	Rare
Douleur abdominale, Selles sanglantes	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption de type rougeole‡, Eruption, Eruption varicelliforme‡	Fréquent
Dermatite (y compris de contact et atopique), Eruption rubéoliforme‡, Urticaire, Erythème	Peu fréquent
Sueurs froides, Dermatite exfoliative, Eruption médicamenteuse, Purpura Henoch-Schönlein, Erythème papulaire, Prurit, Décoloration de la peau, Lésion de la peau, Eruption de type zona.	Rare
Erythème polymorphe, Panniculite, Purpura, Induration cutanée, Syndrome de Stevens-Johnson, granulome cutané (associé au virus de la rubéole dérivé du vaccin)	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleur du bras, Raideur musculo-squelettique	Rare
Arthrite, Arthralgies*, Douleur musculosquelettique, Myalgies, Tuméfaction	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre ‡, Erythème‡ ou Douleur/Sensibilité‡ au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose ou Gonflement‡ au site d'injection, Eruption‡ au site d'injection	Fréquent
Asthénie, Fatigue, Hémorragie au site d'injection, Induration au site d'injection, Masse au site d'injection, Malaise	Peu fréquent
Syndrome grippal, Exfoliation au site d'injection, Décoloration au site d'injection, Prurit au site d'injection, Réaction au site d'injection, Cicatrice au site d'injection, Hyperthermie, Douleur	Rare
Réactions au site d'injection (Douleur, Œdème Urticaire, Hématome, Induration, Masse, Vésicule), Inflammation, Papillite	Fréquence indéterminée
Investigations	
Perte de poids	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Contusion	Rare
Caractéristiques socio-environnementales	
Diminution des activités quotidiennes.	Rare

+ Des varicelles dues à la souche vaccinale ont été observées lors de l'utilisation post-commercialisation du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck).
‡ Evénements indésirables rapportés lors des essais cliniques.
* Voir rubrique c.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique
Des cas de méningite aseptique ont été rapportés suite à une vaccination rougeoleux, des oreillons et rubéoleux. 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 que la souche vaccinale oreillons Jeryl Lynn soit associée à la méningite aseptique.

Complications associées à la varicelle
Des complications de la varicelle provenant de la souche vaccinale telles que le zona et une maladie disséminée comme la méningite aseptique et l'encéphalite ont été signalées chez des sujets immunodéprimés et immunocompétents. Quelques cas d'encéphalite d'issue fatale ont été observés suite à la vaccination avec des vaccins varicelleux vivants atténués, en particulier chez les personnes immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Convulsions fébriles
Des cas de convulsions fébriles ont été rapportés chez des enfants ayant reçu ProQuad. En adéquation avec les données cliniques relatives à la survenue de fièvre et d'éruption de type rougeole, une étude observationnelle menée après commercialisation chez des enfants âgés de 12 à 60 mois a montré une augmentation du risque de convulsions fébriles d'un facteur 2 (approximativement) (0,70 pour 1 000 contre 0,32 pour 1 000 enfants) dans les 5 à 12 jours après une première dose de ProQuad (N=31 298) comparativement à ceux vaccinés de façon concomitante avec le vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqué par MSD, et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) (N=31 298). Ces données suggèrent un cas additionnel de convulsions fébriles pour 2 600 enfants vaccinés avec ProQuad comparativement à ceux vaccinés séparément avec le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD, et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck). Ces données ont été confirmées par une étude observationnelle après commercialisation menée par les Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies aux Etats-Unis. Dans la période des 30 jours suivant la vaccination aucune augmentation du risque de convulsion fébrile n'a été observée (voir rubrique 5.1).

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 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 rougeoleux puisse induire la 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 rougeoleux. 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 montrent que l'effet global du vaccin 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 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 qui est 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 des activités normales.

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

Cas de zona lors des études cliniques
Au cours d'un essai clinique, deux cas de zona ont été rapportés sur 2 108 sujets sains âgés de 12 à 23 mois qui ont été vaccinés avec une dose de ProQuad puis surveillés pendant 1 an. Ces deux cas ne présentaient pas de particularités et aucune séquelle n'a été rapportée.

Des données de surveillance active chez les enfants vaccinés avec le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et suivis pendant 14 ans après la vaccination ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la fréquence du zona par rapport aux enfants ayant présenté la varicelle de type sauvage pendant la période pré-vaccinale. Ces données de surveillance suggèrent en réalité que les enfants vaccinés contre la varicelle pourraient avoir un risque plus faible de zona. Cependant, l'effet à long terme de la vaccination contre la varicelle sur la fréquence du zona est inconnu à ce jour. Il n'existe pas de données à long terme actuellement disponible avec ProQuad (voir rubrique 5.1).

Transmission
Sur la base de la surveillance après commercialisation, il est possible que le virus vaccinal varicelleux (souche Oka/Merck) puisse dans de rares cas être transmis à des personnes en contact avec des sujets vaccinés avec ProQuad et qui ont développé ou non une éruption de type varicelle (voir rubrique 4.4).

d. Autres populations particulières

Sujets immunodéprimés (voir rubrique 4.3)
Après commercialisation, des cas de rétinite nécrosante ont été rapportés chez des sujets immunodéprimés.

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 la dose recommandée de ProQuad a été rarement rapportée et le profil des effets indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de ProQuad.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccin viral, code ATC : J07BD54.

Efficacité
Aucune étude formelle visant à évaluer l'efficacité de ProQuad n'a été réalisée. Cependant, l'efficacité du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD a été démontrée dans de nombreuses études.

L'efficacité des composants rougeole, oreillons et rubéole de ProQuad a été précédemment établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle avec les vaccins monovalents fabriqués par MSD ayant démontré un haut degré d'efficacité protectrice. Dans ces études, la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole était corrélée à la protection naturelle conférée par ces maladies. Les taux d'anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole induits par ProQuad sont similaires à ceux qui sont observés après vaccination par le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD.

Plus de 518 millions de doses du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD ont été distribués dans le monde (de 1978 à 2007). L'utilisation large 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 visées.

Lors d'essais cliniques combinés dans lesquels une dose de vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) était administrée à des enfants sains, l'efficacité protectrice du vaccin contre toutes les formes de gravité de la varicelle était de 81 % à 100 %. Dans une large étude cas/témoins, l'efficacité du vaccin a été estimée à 85 % contre toutes les formes de varicelle, et à 97 % contre les formes modérément graves ou graves de la maladie.

Dans une étude comparant une dose (N = 1 114) à deux doses (N = 1 102) de vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck), l'efficacité estimée du vaccin contre toutes les formes de gravité de la varicelle sur une période d'observation de 10 ans était de 94 % pour une dose et de 98 % pour deux doses ($p < 0,001$). Sur cette période d'observation de 10 ans, le taux cumulé de varicelle était de 7,5 % après une dose et de 2,2 % après deux doses. La plupart des cas de varicelle rapportés chez les sujets vaccinés avec une ou deux doses étaient bénins.

Il a été montré qu'une réponse en anticorps contre le virus de la varicelle ≥ 5 unités gpELISA /mL, par le test enzymatique par immunoadsorption à antigène glycoprotéique (gpELISA, test très sensible qui n'est pas commercialisé), était fortement corrélée à une protection clinique à long terme. Les études cliniques ont montré que la vaccination avec ProQuad induit des titres d'anticorps contre le virus varicelle ≥ 5 unités gpELISA /mL, comparable à ceux observés après vaccination avec le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck).

Immunogénicité
L'immunogénicité a été étudiée dans 5 essais cliniques randomisés, chez des enfants âgés de 12 à 23 mois sans antécédents de rougeole, oreillons, rubéole et varicelle. L'immunogénicité de la formulation réfrigérée actuelle a été démontrée comme comparable à l'immunogénicité de la formulation précédente de ProQuad, six semaines après l'administration d'une dose du vaccin. L'immunogénicité d'une dose de la formulation précédente de ProQuad était comparable à l'immunogénicité d'une dose de chacun des vaccins le composant (vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD), actuellement utilisés pour la vaccination de routine dans certains pays.

Des essais cliniques impliquant 6 987 sujets ayant reçu ProQuad ont démontré une réponse immunitaire détectable à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole et à la varicelle chez une proportion élevée de sujets. La présence d'anticorps détectables a été évaluée à l'aide d'un test enzymatique par immunoadsorption (ELISA) pour la rougeole, les oreillons (souches de type vaccinal et sauvage) et la rubéole, et par gpELISA pour la varicelle. Après une dose de ProQuad, les taux de réponse au vaccin étaient de 97,7 % pour la rougeole, 96,3 % à 98,8 % pour les oreillons et 98,8 % pour la rubéole. Le taux de séroconversion pour la varicelle était uniformément élevé (de 97,9% à 99,8% parmi toutes les études) cependant, une corrélation entre séroconversion et protection clinique n'a pas été clairement établie. En considérant un titre d'anticorps post vaccinal ≥ 5 unités gpELISA /mL (titre d'anticorps pour lequel une corrélation élevée avec la protection à long terme a été démontrée), le taux de réponse au vaccin était de 90,9 % (de 80.8% à 94.5%) pour la varicelle. Ces résultats étaient comparables à la réponse immunitaire induite par l'administration concomitante d'une dose du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD en des sites d'injection séparés.

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 ProQuad, 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 de l'ensemble de la population (sujets vaccinés indépendamment de leur titre d'anticorps à l'inclusion) des taux de séroprotection élevés > 99 % ont été mis en évidence pour les oreillons, la rubéole et la varicelle 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).

Pour l'analyse de l'ensemble de la population, les taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole, 6 semaines après la 1ère dose et 6 semaines après la 2ème dose, sont donnés dans le tableau suivant.

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]
Varicelle (titre ≥5 unités gp ELISA /mL)	**Après 1ère Dose**	93,1 % [90,6 ; 95,1]	97,0 % [95,1 ; 98,4]	96,5 % [94,4 ; 98,0]
	Après 2ème Dose	100 % [99,3 ; 100]	100 % [99,2 ; 100]	100 % [99,2 ; 100]

Les moyennes géométriques des titres (MGTs) après la 2ème dose contre les oreillons, la rubéole et la varicelle 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.

Enfants ayant reçu une seconde dose de ProQuad
Au cours de deux essais cliniques, 1 035 sujets ont reçu une seconde dose de ProQuad environ 3 mois après la première dose. La réponse au vaccin était de 99,4 % pour la rougeole, 99,9 % pour les oreillons, 98,3 % pour la rubéole et 99,4 % pour la varicelle (≥ 5 unités gpELISA /mL). La moyenne géométrique des titres (MGT) après la seconde dose de ProQuad a été approximativement multipliée par 2 pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, et approximativement par 41 pour la varicelle (pour les informations sur la tolérance, voir rubrique 4.8).

Enfants ayant reçu 2 doses de ProQuad par voie intramusculaire ou sous-cutanée
Lors d'une étude clinique, 405 enfants ont reçu 2 doses de ProQuad, soit par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée. Les deux doses de ProQuad administrées par voie IM ont été aussi immunogènes que les deux doses administrées par voie SC en termes de taux de réponse en anticorps et de titres en anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Enfants ayant reçu ProQuad entre l'âge de 4 et 6 ans après une primo-vaccination avec le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD
L'immunogénicité et la tolérance de ProQuad ont été évaluées dans un essai clinique impliquant 799 sujets âgés de 4 à 6 ans, ayant reçu le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD, au moins un mois avant inclusion dans l'étude. Après une dose de ProQuad, les MGT pour la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle étaient comparables à celles qui avaient été observées après l'administration concomitante d'une seconde dose du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) et du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par MSD, en des sites d'injection séparés. De plus, les MGT pour la rougeole, les oreillons et la rubéole étaient similaires à celles qui avaient été observées après une seconde dose du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD administrée de façon concomitante avec un placebo (pour les informations sur la tolérance, voir rubrique 4.8).

Persistance de la réponse immunitaire
La persistance des anticorps un an après la vaccination a été évaluée dans un sous-groupe de 2 108 sujets ayant participé à un essai clinique. Les anticorps, un an après l'administration d'une seule dose de ProQuad, étaient présents chez 98,9 % des sujets (1 722/1 741) pour la rougeole, 96,7 % des sujets (1 676/1 733) pour les oreillons, 99,6 % des sujets (1 796/1 804) pour la rubéole et 97,5 % des sujets (1 512/1 550) pour la varicelle (≥ 5 unités gpELISA /mL).
L'expérience acquise avec le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par MSD montre que les anticorps contre le virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont toujours détectables chez la plupart des sujets 11 à 13 ans après la première dose du vaccin. Dans les études cliniques impliquant des sujets sains ayant reçu une dose de vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck), des anticorps détectables contre la varicelle

étaient présents chez la plupart des sujets jusqu'à 10 ans après vaccination.

Etudes observationnelles sur l'efficacité à long terme du vaccin contre la varicelle
Les données de surveillance provenant de deux études américaines observationnelles de l'efficacité sur le terrain ont confirmé que la vaccination généralisée contre la varicelle réduit le risque de varicelle d'environ 90% et que la protection est maintenue pendant au moins 15 ans à la fois chez les sujets vaccinés et non vaccinés. Ces données suggèrent également que la vaccination contre la varicelle pourrait réduire le risque de zona chez les sujets vaccinés.

Dans la première étude, une étude de cohorte prospective à long terme, environ 7 600 enfants vaccinés en 1995 avec le vaccin varicelleux dans leur deuxième année de vie ont été activement suivis pendant 14 ans afin d'évaluer la survenue de la varicelle et du zona. Sur l'ensemble du suivi, l'incidence de la varicelle a été environ 10 fois plus faible chez les sujets vaccinés que chez les enfants du même âge dans la période pré-vaccinale (l'efficacité sur le terrain du vaccin estimée pendant la période de l'étude était entre 73% et 90%). En ce qui concerne le zona, l'incidence de zona a été plus faible chez les sujets vaccinés contre la varicelle pendant la période de suivi par rapport aux enfants du même âge ayant présenté des antécédents de varicelle de type sauvage dans la période pré-vaccinale (risque relatif = 0,61, IC à 95% 0,43 – 0,89). Les cas de varicelle et de zona ont généralement été bénins.

Dans une seconde étude de surveillance à long terme, cinq enquêtes transversales sur l'incidence de la varicelle, chacune à partir d'un échantillon randomisé d'environ 8 000 enfants et adolescents de 5 à 19 ans, ont été menées sur 15 ans, de 1995 (période pré-vaccinale) à 2009. Les résultats ont montré une baisse progressive des taux de varicelle d'un total de 90 à 95% (environ 10 à 20 fois) de 1995 à 2009 à dans tous les groupes d'âge, à la fois chez les enfants et les adolescents vaccinés et non vaccinés. En outre, une diminution d'environ 90 % (environ 10 fois) des taux d'hospitalisation liés à la varicelle a été observée dans tous les groupes d'âge.

Étude observationnelle de surveillance de la tolérance après commercialisation.
La tolérance a été évaluée dans une étude observationnelle ayant inclus 69 237 enfants âgés de 12 mois à 12 ans vaccinés avec ProQuad et 69 237 enfants appariés dans un groupe de comparaison historique qui avaient été vaccinés simultanément avec le vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqué par MSD et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck). En complément de l'évaluation des convulsions fébriles dans les 30 jours suivant l'administration de la première dose (voir rubrique 4.8), la tolérance générale de ProQuad a également été évaluée dans l'étude dans les 30 jours après la première ou la deuxième dose. En dehors de l'augmentation des convulsions fébriles après la première dose, aucun problème de tolérance n'a été identifié après la première ou la deuxième dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques conventionnelles de sécurité n'ont pas été effectuées, mais il n'existe pas de points particuliers non-clinique concernant la sécurité clinique qui ne soit pas inclus dans les autres rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Saccharose
Gélatine hydrolysée
Chlorure de sodium
Sorbitol (E 420)
Glutamate monosodique
Phosphate de sodium
Bicarbonate de sodium
Phosphate de potassium
Chlorure de potassium
Milieu 199 avec sels de Hanks
Milieu minimum essentiel Eagle (MEM)
Néomycine
Rouge de phénol
Acide chlorhydrique (HCl) (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (NaOH) (pour ajuster le pH)
Urée

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

18 mois.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 30 minutes lorsque conservé entre 20 °C et 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver dans son 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

ProQuad avec solvant pour reconstitution en flacon :

Poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) et flacon de solvant (verre de Type I) munie d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), boîtes de 1 et 10.

ProQuad avec solvant pour reconstitution en seringue préremplie :

Poudre en flacon (verre de Type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un 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 compact et cristallin, blanc à jaune pâle. Le solvant est un liquide clair et incolore. Une fois complètement reconstitué, le vaccin est un liquide clair, jaune pâle à légèrement rosé.

Pour reconstituer le vaccin, utiliser uniquement le solvant fourni car il est sans conservateur ou autres substances antivirales qui pourraient inactiver le vaccin.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles distinctes 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.

ProQuad ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans une même seringue.

Instructions pour la reconstitution

ProQuad avec solvant pour reconstitution en flacon :

Prélever la totalité du contenu du flacon de solvant avec une seringue. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et / ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, le vaccin doit être jeté.

Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

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.

ProQuad 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 solvant de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et / ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, le vaccin doit être jeté.

Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin reconstitué s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

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/1/05/323/001
EU/1/05/323/002
EU/1/05/323/005
EU/1/05/323/006
EU/1/05/323/007
EU/1/05/323/008
EU/1/05/323/009
EU/1/05/323/010
EU/1/05/323/011
EU/1/05/323/012
EU/1/05/323/013

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

Date de première autorisation : 06 avril 2006
Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2025

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