

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 (0,5 mL) contient :

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀*

Virus des oreillons¹ souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué). au minimum 4,30 log₁₀ DICT₅₀

Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀

Virus de la varicelle³ souche Oka/Merck (vivant, atténué)..... au minimum 3,99 log₁₀ 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

Avant reconstitution, la poudre est compacte et cristalline, blanche à jaune pâle. Le solvant est un liquide clair et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ProQuad est indiqué chez les sujets à partir de 12 mois pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle.

ProQuad peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (par exemple, conformément au calendrier vaccinal, 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 minimum de 3 mois d'intervalle, 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 cette population pédiatrique. Il n'existe pas actuellement de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'administration de ProQuad pour des enfants de moins de 9 mois.

ProQuad peut être utilisé comme deuxième dose chez les personnes 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 antéro-latérale 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 parentérale à faible dose ou par voie locale (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. 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.

Comme pour tout vaccin injectable, 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 (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. 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 nourrissons 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 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 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 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.

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. Dans ces cas, 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 (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, 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 & Co., Inc.

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 plasmatisque, ou l'administration d'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 et que 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, quels qu'ils soient.

4.6 Fécondité, 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. On ne sait pas si le vaccin peut avoir un effet néfaste sur le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte ni s'il peut avoir un effet sur la fertilité.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter 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 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.

Fécondité

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 Merck & Co., et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck) étaient la fièvre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ équivalent rectal ou considérée élevée) et l'éruption morbilliforme. La fièvre et l'éruption morbilliforme 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 Merck & Co., Inc. a été une éruption au site d'injection.

Suite à l'administration de ProQuad seul dans 7 essais cliniques, le taux de fièvre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ 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 ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ 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 ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ 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 ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ 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 et le vaccin rougeole, oreillons, rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc.

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 Merck & Co., Inc. (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/ecchymose; fièvre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ 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 Merck & Co., Inc. ainsi que des vaccins monovalents rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqués par Merck & Co., Inc. 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)]; 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, Angioœdème, 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 morbilliforme ‡, 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	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
Lesions, 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).

*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 ou immunocompétents.

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 1000 contre 0,32 pour 1000 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 Merck & Co., Inc., 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 Merck & Co., Inc., et le vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck). Ces données ont été confirmées par une étude observationnelle après commercialisation menée par les "Centers for Disease Control and Prevention" américains. 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 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.

PESS

Il n'existe pas de preuve que le vaccin rougeoleux puisse induire la 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 le Centre 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 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)

Rétinite nécrosante, rapportée après commercialisation 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 – [voir Annexe V](#).

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 Merck & Co., Inc. 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 Merck & Co., Inc. 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 Merck & Co., Inc.

Plus de 518 millions de doses du vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc. 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 graves ou modérément 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/mL en gpELISA, test enzymatique par immunoabsorption à antigène glycoprotéique (gpELISA test très sensible 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/mL en gpELISA, comparable à ceux qui sont 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 Merck & Co., Inc.), actuellement utilisés pour la vaccination de routine dans certains pays.

Des essais cliniques impliquant 6987 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 immunoabsorption (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/mL gpELISA (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 Merck & Co., Inc. 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 1^{ère} et 2^{ème} 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 de base d'anticorps) 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).

Les taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole pour l'analyse de l'ensemble de la population sont donnés dans le tableau suivant.

Valence (niveau de séroprotection)	Moment	1 ^{ère} Dose à 9 mois / 2 ^{ème} Dose à 12 mois N = 527	1 ^{ère} Dose-à 11 mois / 2 ^{ème} Dose à 14 mois N = 480	1 ^{ère} Dose à 12 mois / 2 ^{ème} 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 1^{ère} Dose	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Après 2^{ème} 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 1^{ère} Dose	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Après 2^{ème} 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 1^{ère} Dose	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Après 2^{ème} Dose	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
Varicelle (titre ≥ 5 gp ELISA unités/mL)	Après 1^{ère} Dose	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0 % [95,1; 98,4]	96,5 % [94,4; 98,0]
	Après 2^{ème} Dose	100 % [99,3; 100]	100 % [99,2; 100]	100 % [99,2; 100]

Les moyennes géométriques des titres (MGTs) après la 2^{ème} 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/mL gpELISA). 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 Merck & Co., Inc.

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 Merck & Co., Inc., 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 Merck & Co., Inc., 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 Merck & Co., Inc. 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/mL gpELISA).

L'expérience acquise avec le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc. 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. 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.

Études observationnelles à long terme de l'efficacité sur le terrain 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 Merck and Co., Inc. 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 point particulier 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 (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (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 et protège-embout (caoutchouc chlorobutyl), sans aiguille, boîtes de 1, 10 et 20.

Poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon piston et protège-embout (caoutchouc chlorobutyl), avec une ou deux aiguilles non attachées, boîtes de 1, 10 et 20.

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 d'un quart de tour (90°).

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 produit 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 RENOUELEMENT 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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant des substances d'origine biologique

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Summeytown Pike
West Point, Pennsylvania
19486 USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ProQuad - Poudre en flacon et solvant en flacon - Boîte de 1, 10

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux (vivant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient (vivant atténué) :

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus des oreillons souche Jeryl LynnTM (niveau B) $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus de la varicelle souche Oka/Merck $\geq 3,99 \log_{10} \text{UFP}$

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, gélatine hydrolysée, chlorure de sodium, E 420, glutamate monosodique, phosphate de sodium, bicarbonate de sodium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, néomycine, rouge de phénol, HCl, NaOH, urée, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable

1 flacon (poudre) + 1 flacon (solvant)

10 flacons (poudre) + 10 flacons (solvant)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré. Ne pas congeler. Conserver le flacon de poudre dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 30 minutes si conservé entre 20°C et 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/05/323/001 - boîte de 1
EU/1/05/323/002 - boîte de 10

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour ProQuad

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

MSD

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ProQuad - Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie sans aiguille- Boîte de 1, 10, 20

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux (vivant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient (vivant, atténué):

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) $\geq 4,30 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus de la varicelle souche Oka/Merck $\geq 3,99 \log_{10}$ UFP

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, gélatine hydrolysée, chlorure de sodium, E 420, glutamate monosodique, phosphate de sodium, bicarbonate de sodium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, néomycine, rouge de phénol, HCl, NaOH, urée, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable

1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie sans aiguille (solvant)

10 flacons (poudre) + 10 seringues préremplies sans aiguille (solvant)

20 flacons (poudre) + 20 seringues préremplies sans aiguille (solvant)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré. Ne pas congeler. Conserver le flacon de poudre dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 30 minutes si conservé entre 20°C et 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/05/323/005 - boîte de 1
EU/1/05/323/006 - boîte de 10
EU/1/05/323/007 - boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ProQuad - Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec 1 aiguille séparée - Boîte de 1, 10 et 20

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux (vivant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient (vivant, atténué):

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders..... $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) $\geq 4,30 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus de la varicelle souche Oka/Merck $\geq 3,99 \log_{10}$ UFP

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, gélatine hydrolysée, chlorure de sodium, E 420, glutamate monosodique, phosphate de sodium, bicarbonate de sodium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, néomycine, rouge de phénol, HCl, NaOH, urée, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable

1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) + 1 aiguille

10 flacons (poudre) + 10 seringues préremplies (solvant) + 10 aiguilles

20 flacons (poudre) + 20 seringues préremplies (solvant) + 20 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré. Ne pas congeler. Conserver le flacon de poudre dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 30 minutes si conservé entre 20°C et 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/05/323/008 - boîte de 1
EU/1/05/323/009 - boîte de 10
EU/1/05/323/012 - boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ProQuad - Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec 2 aiguilles séparées - Boîte de 1, 10 et 20

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ProQuad poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux (vivant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient (vivant, atténué):

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders.....	≥ 3,00 log ₁₀ DICT ₅₀
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B)	≥ 4,30 log ₁₀ DICT ₅₀
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3.....	≥ 3,00 log ₁₀ DICT ₅₀
Virus de la varicelle souche Oka/Merck	≥ 3,99 log ₁₀ UFP

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, gélatine hydrolysée, chlorure de sodium, E 420, glutamate monosodique, phosphate de sodium, bicarbonate de sodium, phosphate de potassium, chlorure de potassium, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, néomycine, rouge de phénol, HCl, NaOH, urée, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable

1 flacon (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) + 2 aiguilles

10 flacons (poudre) + 10 seringues préremplies (solvant) + 20 aiguilles

20 flacons (poudre) + 20 seringues préremplies (solvant)+ 40 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré. Ne pas congeler. Conserver le flacon de poudre dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 30 minutes si conservé entre 20°C et 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/05/323/010 - boîte de 1
EU/1/05/323/011 - boîte de 10
EU/1/05/323/013 - boîte de 20

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ProQuad poudre pour suspension injectable
IM/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

MSD

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE DE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour ProQuad

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

MSD

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ProQuad

Poudre et solvant pour suspension injectable

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable¹, parlez en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que ProQuad et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ProQuad
3. Comment utiliser ProQuad
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ProQuad
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ProQuad et dans quel cas est-il utilisé

ProQuad est un vaccin contenant les virus atténués de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Lorsqu'une personne reçoit ce vaccin, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) produit des anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Ces anticorps permettent de la protéger contre les maladies causées par ces virus.

ProQuad est administré pour aider votre enfant à se protéger contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Le vaccin peut être administré à des personnes à partir de l'âge de 12 mois.

ProQuad peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (par exemple, conformément au calendrier vaccinal, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole).

Bien que ProQuad contienne des virus vivants, ils sont trop faibles pour provoquer la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle chez les personnes saines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ProQuad

N'utilisez jamais ProQuad

- Si la personne à vacciner est allergique à un vaccin contre la varicelle ou à un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, ou à l'un des composants de ce vaccin (listés dans la rubrique 6), y compris la néomycine.
- Si la personne à vacciner présente des troubles sanguins ou tout type de cancer affectant le système immunitaire.
- Si la personne à vacciner reçoit un traitement ou prend des médicaments qui pourraient affaiblir le système immunitaire (exceptés les traitements corticostéroïdiens à faibles doses pour

l'asthme ou tout traitement de substitution).

- Si la personne à vacciner présente un système immunitaire affaibli suite à une maladie (y compris le SIDA).
- Si la personne à vacciner a des antécédents familiaux d'immunodépression héréditaire ou congénitale, à moins que la compétence immunitaire de cette personne ne soit démontrée
- Si la personne à vacciner présente une tuberculose active non-traitée.
- Si la personne à vacciner présente une maladie avec une fièvre supérieure à 38,5°C ; cependant, une température inférieure ne constitue pas en elle-même une raison pour retarder la vaccination.
- Si la personne à vacciner est enceinte (par ailleurs, une grossesse doit être évitée pendant le mois suivant la vaccination, voir rubrique **Grossesse et allaitement**).

Avvertissement et précautions

Si la personne à vacciner est concernée par les cas suivants, informez le médecin ou le pharmacien avant que ProQuad ne soit administré:

- Une réaction allergique à l'œuf ou à une substance contenant de l'œuf.
- Des antécédents (personnels ou familiaux) d'allergies ou de convulsions (épilepsie).
- Des effets secondaires après une vaccination avec un vaccin monovalent ou combiné contre la rougeole, les oreillons, et/ou la rubéole, impliquant des ecchymoses ou des saignements plus longs qu'à l'accoutumée.
- Une infection par un Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sans présenter de symptôme de la maladie. Cependant, la vaccination pourrait être moins efficace que pour des personnes non infectées (voir rubrique **N'utilisez jamais ProQuad**).

Si vous présentez un trouble de la coagulation ou un faible taux de plaquettes, l'injection vous sera administrée sous la peau.

Dans de rares cas, il est possible d'attraper la varicelle, y compris une varicelle sévère, d'une personne qui a été vaccinée avec ProQuad. Cela peut se produire chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées auparavant contre la varicelle ou qui ont eu la varicelle, ainsi que chez les personnes appartenant à l'une des catégories suivantes :

- Les sujets présentant une faible résistance aux maladies.
- Les femmes enceintes n'ayant pas eu la varicelle ou n'ayant pas été vaccinées contre la varicelle.
- Les nouveau-nés de mères n'ayant pas eu la varicelle ou n'ayant pas été vaccinées contre la varicelle.

Dans la mesure du possible, les personnes qui ont été vaccinées avec ProQuad doivent essayer d'éviter d'avoir des contacts étroits, pendant au moins 6 semaines après la vaccination, avec toute personne appartenant à l'une des catégories ci-dessus. Informez votre médecin si une personne appartenant à l'une des catégories décrites ci-dessus est amenée à être en contact étroit avec la personne vaccinée.

Comme tout vaccin, ProQuad peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées. Aussi, si la personne à vacciner a été récemment exposée au virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole ou de la varicelle et n'est pas encore malade, ProQuad peut ne pas empêcher la maladie de survenir.

Autres médicaments et ProQuad

Informez votre médecin ou pharmacien si la personne à vacciner prend ou a pris récemment tout autre médicament (ou autres vaccins).

ProQuad peut être administré en même temps que d'autres vaccins pédiatriques tels que Prevenar, le vaccin de l'hépatite A, et les vaccins contenant les valences diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae b*, poliomyélite inactivé, ou hépatite B. Le site d'injection devra être différent

pour chaque vaccin.

Le médecin peut reporter la vaccination d'au moins 3 mois suite à une transfusion de sang ou de plasma, ou à l'administration d'immunoglobulines (Ig) ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle (IgVZV). Après la vaccination avec ProQuad, les Ig ou IgVZV ne doivent pas être administrées pendant un mois, à moins que votre médecin en décide autrement.

Si un test tuberculinique est à effectuer, il doit être fait soit avant la vaccination, soit simultanément, soit 4 à 6 semaines au moins après vaccination avec ProQuad.

Veillez indiquer à votre médecin si la personne à vacciner a récemment reçu un vaccin ou s'il est prévu de lui administrer un vaccin dans un futur proche. Le médecin déterminera quand ProQuad pourra être administré.

L'utilisation de salicylés (par exemple, acide acétylsalicylique, une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour atténuer la douleur et faire baisser la fièvre) doit être évitée pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination avec ProQuad.

Grossesse et allaitement

ProQuad ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter toute grossesse dans le mois suivant la vaccination.

Les personnes qui allaitent ou qui ont l'intention d'allaiter doivent en informer leur médecin. Il décidera de l'administration ou non de ProQuad.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce vaccin.

ProQuad contient du sodium

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

ProQuad contient du potassium

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

ProQuad contient du sorbitol

Ce médicament contient 16 mg 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.

3. Comment utiliser ProQuad

ProQuad doit être injecté dans le muscle ou sous la peau, dans la partie extérieure de la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Généralement, pour les injections dans le muscle, il est préférable de réaliser l'injection dans la cuisse chez les jeunes enfants, alors que chez les sujets plus âgés, l'injection dans la partie supérieure du bras sera privilégiée.

Si la personne à vacciner présente un trouble de la coagulation ou un faible taux de plaquettes, le vaccin sera administré sous la peau, car des saignements peuvent se produire après une administration dans le muscle.

ProQuad ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

ProQuad est administré par injection selon le schéma suivant:

- Nourrissons âgés de 9 à 12 mois:

ProQuad peut être administré à partir de l'âge de 9 mois. Pour assurer une protection optimale contre la varicelle et la rougeole, 2 doses de ProQuad doivent être administrées à au moins 3 mois d'intervalle.

- Sujets âgés de 12 mois et plus:

Pour assurer une protection optimale contre la varicelle, 2 doses de ProQuad doivent être administrées à au moins un mois d'intervalle.

Le nombre d'injections et le moment de leur administration seront déterminés par votre médecin selon les recommandations officielles.

Les instructions pour la reconstitution destinées aux professionnels de santé sont incluses à la fin de la notice

Si vous oubliez de prendre ProQuad

Votre médecin décidera quand administrer la dose manquante.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les vaccins et médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques (urticair) peuvent survenir. Certaines de ces réactions peuvent être graves et peuvent inclure une difficulté à respirer ou à avaler. Si la personne vaccinée a une réaction allergique, appelez immédiatement votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés suite à l'administration de ProQuad et certains étaient graves. Ces événements indésirables comprennent :

- Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : convulsion avec fièvre.
- Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : déséquilibre lors de la marche.

Les autres effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de ProQuad sont :

- Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) : réaction au site d'injection telle que douleur, induration, sensibilité, rougeur, fièvre (38,9°C ou plus)
- Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réaction au site d'injection incluant gonflement ou ecchymose; irritabilité ; éruption (y compris éruption de type rougeole, éruption de type varicelle, et éruption au site d'injection) ; infection respiratoire supérieure; vomissement et diarrhée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés suite à l'utilisation d'au moins l'un des produits suivants: ProQuad, de précédentes formulations de vaccins monovalent et de vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole fabriqués par Merck & Co., Inc, ou de Vaccin vivant contre la Varicelle (Oka/Merck). Ces événements indésirables comprennent :

- Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : toux
- Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection de la peau; varicelle.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) : hémorragie inhabituelle ou ecchymose sous la peau; gonflement des testicules ; picotement de la peau; zona; inflammation du cerveau (encéphalite); inflammation des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière non dues à une infection bactérienne (méningite aseptique), affection sévère de la peau ; accident vasculaire cérébral ; convulsion sans fièvre; douleur et/ou gonflement des articulations (pouvant être transitoire ou chronique); inflammation du poumon (pneumonie/pneumopathie).

Le médecin possède une liste plus complète des effets indésirables de ProQuad et de tous les composants du vaccin (le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc. et du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck)).

Déclaration des effets secondaires

Si la personne vaccinée ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver ProQuad

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ProQuad

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

Les substances actives sont :

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀*
Virus des oreillons¹ souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué). au minimum 4,30 log₁₀ DICT₅₀*
Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀*
Virus de la varicelle³ souche Oka/Merck (vivant, atténué)..... au minimum 3,99 log₁₀ 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)

Les autres composants sont :

Poudre

Saccharose, gélatine hydrolysée, urée, 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, MEM, néomycine, rouge de phénol, acide chlorhydrique, hydroxyde de

sodium.

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que ProQuad et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une poudre pour suspension injectable contenue dans un flacon unidose, qui doit être mélangée au solvant fourni avec le flacon de poudre.

La poudre est un agglomérat compact et cristallin, blanc à jaune pâle et le solvant est un liquide clair et incolore.

ProQuad est disponible en boîte de 1 et 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Fabricant responsable de la libération des lots : Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,
Tel: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел. : + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohmes.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:
8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est { MM/AAAA }

Autres sources d'informations

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

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Avant d'être mélangée avec le solvant, la poudre de vaccin est compacte et cristalline, blanche 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'agent 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

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 l'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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir aussi rubrique 3 Comment utiliser ProQuad.

Notice : information de l'utilisateur

ProQuad

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que ProQuad et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ProQuad
3. Comment utiliser ProQuad
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ProQuad
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ProQuad et dans quel cas est-il utilisé

ProQuad est un vaccin contenant les virus atténués de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Lorsqu'une personne reçoit ce vaccin, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) produit des anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Ces anticorps permettent de la protéger contre les maladies causées par ces virus.

ProQuad est administré pour aider votre enfant à se protéger contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Le vaccin peut être administré à des personnes à partir de l'âge de 12 mois.

ProQuad peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (par exemple, conformément au calendrier vaccinal, situations épidémiques, ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole).

Bien que ProQuad contienne des virus vivants, ils sont trop faibles pour provoquer la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle chez les personnes saines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ProQuad

N'utilisez jamais ProQuad

- Si la personne à vacciner est allergique à un vaccin contre la varicelle ou à un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, ou à l'un des composants de ce vaccin (listés dans la rubrique 6), y compris la néomycine.
- Si la personne à vacciner présente des troubles sanguins ou tout type de cancer affectant le système immunitaire.
- Si la personne à vacciner reçoit un traitement ou prend des médicaments qui pourraient affaiblir le système immunitaire (exceptés les traitements corticostéroïdiens à faibles doses pour l'asthme ou tout traitement de substitution).

- Si la personne à vacciner présente un système immunitaire affaibli suite à une maladie (y compris le SIDA).
- Si la personne à vacciner a des antécédents familiaux d'immunodépression héréditaire ou congénitale, à moins que la compétence immunitaire de cette personne ne soit démontrée
- Si la personne à vacciner présente une tuberculose active non-traitée.
- Si la personne à vacciner présente une maladie avec une fièvre supérieure à 38,5°C ; cependant, une température inférieure ne constitue pas en elle-même une raison pour retarder la vaccination.
- Si la personne à vacciner est enceinte (par ailleurs, une grossesse doit être évitée pendant le mois suivant la vaccination, voir rubrique **Grossesse et allaitement**).

Avvertissements et précautions

Si la personne à vacciner est concernée par les cas suivants, informez le médecin ou le pharmacien avant que ProQuad ne soit administré:

- Une réaction allergique à l'œuf ou à une substance contenant de l'œuf.
- Si votre enfant a des antécédents (personnels ou familiaux) d'allergies ou de convulsions (épilepsie).
- Des effets secondaires après une vaccination avec un vaccin contre la rougeole, les oreillons et/ou la rubéole impliquant des ecchymoses ou des saignements plus longs qu'à l'accoutumée.
- Une infection par un Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sans présenter de symptôme de la maladie. Cependant, la vaccination pourrait être moins efficace que pour des personnes non infectées (voir rubrique **N'utilisez jamais ProQuad**).

Si vous présentez un trouble de la coagulation ou un faible taux de plaquettes, l'injection vous sera administrée sous la peau.

Dans de rares cas, il est possible d'attraper la varicelle, y compris une varicelle sévère, d'une personne qui a été vaccinée avec ProQuad. Cela peut se produire chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées auparavant contre la varicelle ou qui ont eu la varicelle, ainsi que chez les personnes appartenant à l'une des catégories suivantes :

- Les sujets présentant une faible résistance aux maladies.
- Les femmes enceintes n'ayant pas eu la varicelle ou n'ayant pas été vaccinées contre la varicelle.
- Les nouveau-nés de mères n'ayant pas eu la varicelle ou n'ayant pas été vaccinées contre la varicelle.

Dans la mesure du possible, les personnes qui ont été vaccinées avec ProQuad doivent essayer d'éviter des contacts étroits, pendant au moins 6 semaines après la vaccination, avec toute personne appartenant à l'une des catégories ci-dessus. Informez votre médecin si une personne appartenant à l'une des catégories décrites ci-dessus est amenée à être en contact étroit avec la personne vaccinée.

Comme tout vaccin, ProQuad peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées. Aussi, si la personne à vacciner a été récemment exposée au virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole ou de la varicelle et n'est pas encore malade, ProQuad peut ne pas empêcher la maladie de survenir.

Autres médicaments et ProQuad

Informez votre médecin ou pharmacien si la personne à vacciner prend ou a pris récemment tout autre médicament (ou autres vaccins).

ProQuad peut être administré en même temps que d'autres vaccins pédiatriques tels que Prevenar, le vaccin de l'hépatite A, et les vaccins contenant les valences diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae b*, poliomyélite inactivé, ou hépatite B. Le site d'injection devra être différent pour chaque vaccin.

Le médecin peut reporter la vaccination d'au moins 3 mois suite à une transfusion de sang ou de plasma, ou à l'administration d'immunoglobulines (Ig) ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle (IgVZV). Après la vaccination avec ProQuad, les Ig ou IgVZV ne doivent pas être administrées pendant un mois, à moins que votre médecin en décide autrement.

Si un test tuberculinique est à effectuer, il doit être fait soit avant la vaccination, soit simultanément, soit 4 à 6 semaines au moins après vaccination avec ProQuad.

Veillez indiquer à votre médecin si la personne à vacciner a récemment reçu un vaccin ou s'il est prévu de lui administrer un vaccin dans un futur proche. Le médecin déterminera quand ProQuad pourra être administré.

L'utilisation de salicylés (par exemple, acide acétylsalicylique, une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour atténuer la douleur et faire baisser la fièvre) doit être évitée pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination avec ProQuad.

Grossesse et allaitement

ProQuad ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter toute grossesse dans le mois suivant la vaccination.

Les personnes qui allaitent ou qui ont l'intention d'allaiter doivent en informer leur médecin. Il décidera de l'administration ou non de ProQuad.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce vaccin.

ProQuad contient du sodium

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

ProQuad contient du potassium

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

ProQuad contient du sorbitol

Ce médicament contient 16 mg 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.

3. Comment utiliser ProQuad

ProQuad doit être injecté dans le muscle ou sous la peau, dans la partie extérieure de la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Généralement, pour les injections dans le muscle, il est préférable de réaliser l'injection dans la cuisse chez les jeunes enfants, alors que chez les sujets plus âgés, l'injection dans la partie supérieure du bras sera privilégiée.

Si la personne à vacciner présente un trouble de la coagulation ou un faible taux de plaquettes, le vaccin sera administré sous la peau, car des saignements peuvent se produire après une administration dans le muscle.

ProQuad ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

ProQuad est administré par injection selon le schéma suivant:

- Nourrissons âgés de 9 à 12 mois:

ProQuad peut être administré à partir de l'âge de 9 mois. Pour assurer une protection optimale contre la varicelle et la rougeole, 2 doses de ProQuad doivent être administrées à au moins 3 mois d'intervalle.

- Sujets âgés de 12 mois et plus:

Pour assurer une protection optimale contre la varicelle, 2 doses de ProQuad doivent être administrées à au moins un mois d'intervalle.

Le nombre d'injections et le moment de leur administration seront déterminés par votre médecin selon les recommandations officielles.

Les instructions pour la reconstitution destinées aux professionnels de santé sont incluses à la fin de la notice

Si vous oubliez de prendre ProQuad

Votre médecin décidera quand administrer la dose manquante.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les vaccins et médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques (urticaires) peuvent survenir. Certaines de ces réactions peuvent être graves et peuvent inclure une difficulté à respirer ou à avaler. Si la personne vaccinée a une réaction allergique, appelez immédiatement votre médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés suite à l'administration de ProQuad et certains étaient graves. Ces événements indésirables comprennent:

- Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : convulsion avec fièvre.
- Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) : déséquilibre lors de la marche.

Les autres effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de ProQuad sont :

- Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) : réaction au site d'injection telle que douleur, induration, sensibilité, rougeur; fièvre (38,9°C ou plus) ;
- Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : réaction au site d'injection incluant gonflement ou ecchymose; irritabilité ; éruption (y compris éruption de type rougeole, éruption de type varicelle, et érythème au site d'injection) ; infection respiratoire supérieure ; vomissement et diarrhée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés suite à l'utilisation d'au moins l'un des produits suivants: ProQuad, de précédentes formulations de vaccins monovalent et de vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole fabriqués par Merck & Co., Inc, ou de Vaccin vivant contre la Varicelle (Oka/Merck). Ces événements indésirables comprennent :

- Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : toux
- Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection de la peau; varicelle.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles): hémorragie inhabituelle ou ecchymose sous la peau ; gonflement des testicules ; picotement de la peau ; zona ; inflammation du cerveau (encéphalite); inflammation des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière non dues à une infection bactérienne (méningite aseptique), affection sévère de la peau ; accident vasculaire cérébral ; convulsion sans fièvre ; douleur et/ou gonflement des articulations (pouvant être transitoire ou chronique) ; inflammation du poumon (pneumonie/pneumopathie).

Le médecin possède une liste plus complète des effets indésirables de ProQuad et de tous les composants du vaccin (le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc. et du vaccin varicelleux vivant (Oka/Merck)).

Déclaration des effets secondaires

Si la personne vaccinée ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 Comment conserver ProQuad

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ProQuad

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

Les substances actives sont :

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀*
Virus des oreillons¹ souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué). au minimum 4,30 log₁₀ DICT₅₀*
Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 3,00 log₁₀ DICT₅₀*
Virus de la varicelle³ souche Oka/Merck (vivant, atténué)..... au minimum 3,99 log₁₀ 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)

Les autres composants sont :

Poudre

Saccharose, gélatine hydrolysée, urée, 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, MEM, néomycine, rouge de phénol, acide chlorhydrique, hydroxyde de

sodium.

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que ProQuad et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une poudre pour suspension injectable contenue dans un flacon unidose, qui doit être mélangé au solvant fourni avec le flacon de poudre.

La poudre est un agglomérat compact et cristallin, blanc à jaune pâle et le solvant est un liquide clair et incolore.

ProQuad est disponible en boîte de 1, 10 et 20. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Fabricant responsable de la libération des lots : Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

тел. : + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohmes.r.o.

Tel.: +420.233.010.111

dproc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:

8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le { MM/AAAA }

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Avant d'être mélangée avec le solvant, la poudre de vaccin est compacte et cristalline, blanche 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'agent 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

Pour fixer l'aiguille, elle doit être fermement montée sur l'embout de la seringue et sécurisée en la tournant d'un quart de tour (90°).

Injecter la totalité du contenu de la seringue de solvant 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 l'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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Voir aussi rubrique 3 Comment utiliser ProQuad.