

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

M-M-RVAXPRO poudre et solvant pour suspension injectable

Vaccin rougeoleux, des oreillons, et rubéoleux (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 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons¹ souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué) . au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

(¹) Produit sur cellules d'embryon de poulet.

(²) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA).

Ce vaccin contient des traces de néomycine. Voir rubrique 4.3.

Excipients à effet notoire:

Le vaccin contient 14,5 mg de sorbitol. 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 un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est un liquide clair et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 12 mois et plus

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

Nourrissons âgés de 9 à 12 mois

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

Nourrissons âgés de moins de 9 mois

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

Mode d'administration

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

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

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

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

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

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

Traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes).

M-M-RVAXPRO n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou par voie locale (par exemple pour la prophylaxie dans l'asthme ou en traitement substitutif).

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Ce vaccin contient 14,5 mg de sorbitol comme excipient. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

Thrombocytopénie

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

vaccination avec M-M-RVAXPRO dans de tels cas (voir rubrique 4.8).

Autres

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

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

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

Transmission

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

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

Interférence avec des analyses biologiques : voir rubrique 4.5.

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

Immunoglobulines

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

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

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

Analyses biologiques

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

Utilisation avec d'autres vaccins

Actuellement, aucune étude spécifique n'a été réalisée sur l'administration concomitante de M-M-RVAXPRO et d'autres vaccins. Cependant, puisqu'il a été montré que M-M-RVAXPRO avait un profil de tolérance et d'immunogénicité similaire à celui de la précédente formulation du vaccin

contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc., l'expérience acquise avec ce vaccin peut être prise en compte.

Des données cliniques publiées soutiennent l'administration concomitante de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. avec d'autres vaccins de l'enfance, incluant DTPCa (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire) (ou DTPCe) (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche à germes entiers), IPV (ou OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* type b et le vaccin de l'hépatite B), et VAR (varicelle). M-M-RVAXPRO doit être administré en des sites d'injection différents ou un mois avant ou après l'administration d'autres vaccins à virus vivant.

Sur la base d'études cliniques réalisées avec un vaccin quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et varicelle et avec la précédente formulation du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc, M-M-RVAXPRO peut être administré simultanément (mais en un site d'injection différent) avec Prevenar et/ou un vaccin hépatite A. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées et que le profil de tolérance des vaccins administrés était similaire.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Même si un risque théorique ne peut pas être exclu, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé chez plus de 3500 femmes réceptives, qui étaient sans le savoir en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole. Par conséquent, la vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse, avec les vaccins contre la rougeole, des oreillons et la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

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

Allaitement

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

Fécondité

M-M-RVAXPRO n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

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

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Au cours des essais cliniques, M-M-RVAXPRO a été administré à 1965 enfants (voir rubrique 5.1), et le profil de tolérance générale était comparable à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc.

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

Tous les effets indésirables ont été évalués chez 1940 enfants. Parmi ces enfants, les effets indésirables liés au vaccin, résumés dans la rubrique b, ont été observés chez des sujets suite à la vaccination avec M-M-RVAXPRO (excluant les rapports isolés avec une fréquence < 0,2%).

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

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

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

b. Liste tabulée des effets indésirables

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

Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	
Rhino-pharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique [†] , rougeole atypique, épидидymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, Panencéphalite subaiguë sclérosante [†]	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</i>	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels que œdème angio-neurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Pleurs	Peu fréquent
Irritabilité	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite [†] , encéphalopathie [†] , convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de	Fréquence indéterminée

Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à inclusion (voir rubrique 4.3), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	
<i>Troubles oculaires</i>	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>	
Surdité de perception	Fréquence indéterminée
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (voir rubrique 4.3), mal de gorge	Fréquence indéterminée
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Diarrhées ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
<i>Troubles cutanées et des tissus sous-cutanées</i>	
Eruption morbilliforme ou autre éruption	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
<i>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os</i>	
Arthrite [†] et/ou arthralgie [†] (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration</i>	
Fièvre (38.5�C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Eruption au site d'injection	Peu fréquent
Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piqu�re de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, tuméfaction et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
<i>Troubles vasculaires</i>	
Vascularite	Fréquence indéterminée

[†] Voir rubrique c

c. Description des effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique

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

Encéphalite et Encéphalopathie

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

Panencéphalite subaiguë sclérosante

Il n'existe pas de preuve que le vaccin contre la rougeole puisse induire une PESS. Des cas de PESS ont été rapportés chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par la rougeole sauvage mais avaient reçu le vaccin contre la rougeole. Parmi ces cas, certains seraient la conséquence de

rougeoles non diagnostiquées durant la première année de vie ou éventuellement de la vaccination rougeoleuse. Les résultats d'une étude cas-contrôle rétrospective conduite par les Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies aux Etats-Unis suggèrent que l'effet global du vaccin contre la rougeole a été de protéger contre la PESS en prévenant la rougeole et le risque inhérent de PESS.

Arthralgies et/ou arthrite

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

Arthrite chronique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin viral, code ATC : J07BD52.

Evaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique

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

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

Evaluation de l'immunogénicité chez les enfants âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose

Une étude clinique a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle

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

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

Tableau 1 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 6 semaines après la 1^{ère} dose et 6 semaines après la deuxième dose d'un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par Merck & Co., Inc- Analyse complète des résultats.

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/m L)	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]

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

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

L'efficacité des composants de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. a été établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle, qui ont démontré un haut degré d'efficacité protectrice. Ces études ont également établi que

la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole correspondait à la protection conférée contre ces maladies.

Vaccination après exposition

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

Efficacité terrain

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

Adolescentes et femmes, non enceintes

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

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

Sujets probablement « réceptifs » aux oreillons et à la rubéole

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Sorbitol

Phosphate de sodium

Phosphate de potassium

Saccharose

Gélatine hydrolysée

Milieu 199 avec sels de Hanks

Milieu minimum essentiel Eagle (MEM)
L-glutamate de sodium
Néomycine
Rouge de phénol
Bicarbonate de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Instructions pour la reconstitution

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

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

Prélever dans le flacon la totalité du vaccin reconstitué dans la même seringue, et injecter la totalité

du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour l'administrer à la personne à vacciner.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002

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

Date de première autorisation : 11 Mai 2006
Date de dernier renouvellement : 11 Mai 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons¹ souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué). au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

(¹) Produit sur cellules d'embryon de poulet.

(²) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Le vaccin peut contenir des traces d'albumine recombinante humaine (rHA).

Ce vaccin contient des traces de néomycine. Voir rubrique 4.3.

Excipients à effet notoire:

Le vaccin contient 14,5 mg de sorbitol. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 12 mois et plus

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

Nourrissons âgés de 9 à 12 mois

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

Nourrissons âgés de moins de 9 mois

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

Mode d'administration

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

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

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

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

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

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

Traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). M-M-RVAXPRO n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie

parentérale à faible dose ou par voie locale (par exemple pour la prophylaxie dans l'asthme ou en traitement substitutif).

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Ce vaccin contient 14,5 mg de sorbitol comme excipient. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

Thrombocytopénie

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire.

Les sujets présentant une thrombocytopénie peuvent développer une thrombocytopénie plus sévère suite à la vaccination. De plus, les sujets ayant eu une thrombocytopénie suite à l'administration d'une première dose de M-M-RVAXPRO (ou d'un de ses composants) peuvent développer une thrombocytopénie avec des doses supplémentaires. Le statut sérologique peut être évalué afin de déterminer si des doses supplémentaires de vaccin sont nécessaires ou non. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination avec M-M-RVAXPRO dans de tels cas (voir rubrique 4.8).

Autres

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

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

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

Transmission

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

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

Interférence avec des analyses biologiques : voir rubrique 4.5.

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

Immunoglobulines

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

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

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

Analyses biologiques

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

Utilisation avec d'autres vaccins

Actuellement, aucune étude spécifique n'a été réalisée sur l'administration concomitante de M-M-RVAXPRO et d'autres vaccins. Cependant, puisqu'il a été montré que M-M-RVAXPRO avait un profil de tolérance et d'immunogénicité similaire à celui de la précédente formulation du vaccin

contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc., l'expérience acquise avec ce vaccin peut être prise en compte.

Des données cliniques publiées soutiennent l'administration concomitante de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. avec d'autres vaccins de l'enfance, incluant DTPCa (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire) (ou DTPCe) (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche à germes entiers), IPV (ou OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* type b et le vaccin de l'hépatite B), et VAR (varicelle). M-M-RVAXPRO doit être administré en des sites d'injection différents ou un mois avant ou après l'administration d'autres vaccins à virus vivant.

Sur la base d'études cliniques réalisées avec un vaccin quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et varicelle et avec la précédente formulation du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc, M-M-RVAXPRO peut être administré simultanément (mais en un site d'injection différent) avec Prevenar et/ou un vaccin hépatite A. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées et que le profil de tolérance des vaccins administrés était similaire.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Même si un risque théorique ne peut pas être exclu, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé chez plus de 3500 femmes réceptives, qui étaient sans le savoir en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole. Par conséquent, la vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse, avec les vaccins contre la rougeole, des oreillons et la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

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

Allaitement

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

Fécondité

M-M-RVAXPRO n'a pas été évalué dans des études de fécondité.

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

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Au cours des essais cliniques, M-M-RVAXPRO a été administré à 1965 enfants (voir rubrique 5.1), et le profil de tolérance générale était comparable à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc.

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

Tous les effets indésirables ont été évalués chez 1940 enfants. Parmi ces enfants, les effets indésirables liés au vaccin, résumés dans la rubrique b, ont été observés chez des sujets suite à la vaccination avec M-M-RVAXPRO (excluant les rapports isolés avec une fréquence < 0,2%). Comparée à la première dose, une seconde dose de M-M-RVAXPRO n'est pas associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes cliniques y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité.

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

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

b. Liste tabulée des effets indésirables

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

Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	
Rhino-pharyngite, infection respiratoire haute ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique [†] , rougeole atypique, épидидymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, Panencéphalite subaiguë sclérosante [†]	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</i>	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels que œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Pleurs	Peu fréquent
Irritabilité	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Convulsions apyrétiques ou crises convulsives, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite [†] , encéphalopathie [†] , convulsion fébrile (chez les enfants), syndrome de Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à	Fréquence indéterminée

inclusion (voir rubrique 4.3), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	
<i>Troubles oculaires</i>	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>	
Surdité de perception	Fréquence indéterminée
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (voir rubrique 4.3), mal de gorge	Fréquence indéterminée
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Diarrhées ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</i>	
Eruption morbilliforme ou autre éruption	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration cutanée, syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
<i>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os</i>	
Arthrite [†] et/ou arthralgie [†] (habituellement transitoire et rarement chronique), myalgie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration</i>	
Fièvre (38.5°C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et œdème au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Eruption au site d'injection	Peu fréquent
Réactions au site d'injection (brûlure et/ou sensation de piquûre de courte durée), malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, tuméfaction et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
<i>Troubles vasculaires</i>	
Vascularite	Fréquence indéterminée

[†] Voir rubrique c

c. Description des effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique

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

Encéphalite et Encéphalopathie

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

Panencéphalite subaiguë sclérosante

Il n'existe pas de preuve que le vaccin contre la rougeole puisse induire une PESS. Des cas de PESS ont été rapportés chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par la rougeole sauvage mais avaient reçu le vaccin contre la rougeole. Parmi ces cas, certains seraient la conséquence de

rougeoles non diagnostiquées durant la première année de vie ou éventuellement de la vaccination rougeoleuse. Les résultats d'une étude cas-contrôle rétrospective conduite par les Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies aux Etats-Unis suggèrent que l'effet global du vaccin contre la rougeole a été de protéger contre la PESS en prévenant la rougeole et le risque inhérent de PESS.

Arthralgies et/ou arthrite

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

Arthrite chronique

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

4.9 Surdosage

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

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin viral, code ATC : J07BD52.

Evaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique

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

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

Evaluation de l'immunogénicité chez les enfants âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose

Une étude clinique a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle

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

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

Tableau 1 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 6 semaines après la 1^{ère} dose et 6 semaines après la deuxième dose d'un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par Merck & Co., Inc- Analyse complète des résultats.

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/m L)	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]

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

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

L'efficacité des composants de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. a été établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle, qui ont démontré un haut degré d'efficacité protectrice. Ces études ont également établi que

la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole correspondait à la protection conférée contre ces maladies.

Vaccination après exposition

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

Efficacité terrain

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

Adolescentes et femmes, non enceintes

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

Les enfants âgés de plus de 12 mois non vaccinés au préalable en contact avec des femmes enceintes « réceptives » doivent recevoir un vaccin contenant le virus atténué vivant de la rubéole (tel que M-M-RVAXPRO ou un vaccin monovalent contre la rubéole) afin de réduire le risque d'exposition de la femme enceinte.

Sujets probablement « réceptifs » aux oreillons et à la rubéole

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Sorbitol

Phosphate de sodium

Phosphate de potassium

Saccharose

Gélatine hydrolysée

Milieu 199 avec sels de Hanks

Milieu minimum essentiel Eagle (MEM)
L-glutamate de sodium
Néomycine
Rouge de phénol
Bicarbonate de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre) avec un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre) avec aiguille attachée, avec bouchon piston (caoutchouc chlorobutyl) et protège-aiguille (caoutchouc naturel), boîtes de 1 et 10.

Poudre en flacon (verre) avec un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre), avec bouchon piston (caoutchouc chlorobutyl) et protège-embout (caoutchouc styrène-butadiène), sans aiguille, boîtes de 1, 10 et 20.

Poudre en flacon (verre) avec un bouchon (caoutchouc butyl) et solvant en seringue préremplie (verre), avec bouchon piston (caoutchouc chlorobutyl) et protège-embout (caoutchouc styrène-butadiène), avec une ou deux aiguilles séparées, boîtes de 1, 10 et 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Instructions pour la reconstitution

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

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

Prélever dans le flacon la totalité du vaccin reconstitué dans la même seringue, et injecter la totalité du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour l'administrer à la personne à vacciner.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/003
EU/1/06/337/004
EU/1/06/337/005
EU/1/06/337/006
EU/1/06/337/007
EU/1/06/337/008
EU/1/06/337/009
EU/1/06/337/010
EU/1/06/337/011
EU/1/06/337/012
EU/1/06/337/013

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

Date de première autorisation : 11 Mai 2006
Date de dernier renouvellement : 11 Mai 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ>**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du substances active d'origine biologique

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
PO Box 4
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
The Netherlands

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

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

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 réalisera les activités 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.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A 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,
- 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**M-M-RVAXPRO - Poudre en flacon et solvant en flacon- Boîte de 1, 10****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

M-M-RVAXPRO poudre et solvant pour suspension injectable.

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant).

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

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

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué).. au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*

Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable.

1 flacon unidose (poudre) + 1 flacon (solvant).

10 flacons unidoses (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 (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 8 heures si conservé au réfrigérateur.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/001 - boîte de 1.

EU/1/06/337/002 - 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 POUDRE

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

M-M-RVAXPRO poudre pour suspension injectable.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IM ou SC.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.

4. NUMERO DE LOT

Lot.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose.

6. AUTRES

MSD VACCINS

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

FLACON DE SOLVANT

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

Solvant pour M-M-RVAXPRO

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

MSD VACCINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

M-M-RVAXPRO - Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec aiguille attachée - Boîte de 1, 10

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué) .. au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.
1 flacon unidosé (poudre) + 1 seringue préremplie (solvant) avec aiguille.
10 flacons unidosés (poudre) + 10 seringues préremplies (solvant) avec aiguille.

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 (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 8 heures si conservé au réfrigérateur.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/003 - boîte de 1.

EU/1/06/337/004 - 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué) .. au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

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

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

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

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 (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 8 heures si conservé au réfrigérateur.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/005 - boîte de 1.

EU/1/06/337/006 - boîte de 10.

EU/1/06/337/007 - 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

M-M-RVAXPRO – Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec une aiguille séparée – Boîte de 1, 10, 20

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué).. au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

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

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

20 flacons unidosés (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 (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 8 heures si conservé au réfrigérateur.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/008 - boîte de 1.

EU/1/06/337/009 - boîte de 10.

EU/1/06/337/010 - 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

M-M-RVAXPRO – Poudre en flacon et solvant en seringue préremplie avec deux aiguilles séparées - Boîte de 1, 10, 20

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

M-M-RVAXPRO poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant).

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

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

Virus de la rougeole souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*
Virus des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) (vivant, atténué) .. au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus de la rubéole souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

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

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

20 flacons unidosés (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 (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, utiliser immédiatement ou dans les 8 heures si conservé au réfrigérateur.

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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

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

EU/1/06/337/011 - boîte de 1.

EU/1/06/337/012 - boîte de 10.

EU/1/06/337/013 - 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 MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

M-M-RVAXPRO poudre pour suspension injectable en seringue préremplie.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IM ou SC.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.

4. NUMERO DE LOT

Lot.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose.

6. AUTRES

MSD VACCINS

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

SERINGUE PREREMPLIE DE SOLVANT

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

Solvant pour M-M-RVAXPRO

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose.

6. AUTRES

MSD VACCINS

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

M-M-RVAXPRO

Poudre et solvant pour suspension injectable

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou 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.
- 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 M-M-RVAXPRO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir M-M-RVAXPRO
3. Comment utiliser M-M-RVAXPRO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver M-M-RVAXPRO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

M-M-RVAXPRO est un vaccin contenant les virus atténués de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. 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 et de la rubéole. Ces anticorps permettent de la protéger contre les maladies provoquées par ces virus.

M-M-RVAXPRO est administré pour vous aider, vous ou votre enfant, à être protégé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Le vaccin peut être administré à des personnes âgées de 12 mois ou plus.

M-M-RVAXPRO peut être administré à des nourrissons de 9 à 12 mois, dans certaines circonstances.

M-M-RVAXPRO peut également être utilisé en cas d'épidémie de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou, pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable qui sont en contact avec des femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole.

Bien que M-M-RVAXPRO contienne des virus vivants, ils sont trop affaiblis pour provoquer la rougeole, les oreillons ou la rubéole chez les personnes saines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir M-M-RVAXPRO

N'utilisez jamais M-M-RVAXPRO:

- Si vous ou votre enfant êtes allergique à l'un des composants de ce vaccin (y compris la néomycine ou à l'un des autres composants listés sous dans la rubrique 6).
- Si vous ou votre enfant êtes enceinte (par ailleurs, la grossesse doit être évitée pendant le mois suivant la vaccination, voir rubrique Grossesse et allaitement).

- Si vous ou votre enfant présentez une maladie avec une fièvre supérieure à 38,5°C ; cependant, une température subfébrile ne constitue pas en elle-même une raison pour retarder la vaccination.
- Si vous ou votre enfant présentez une tuberculose active non traitée.
- Si vous ou votre enfant présentez des troubles sanguins ou tout type de cancer affectant le système immunitaire.
- Si vous ou votre enfant recevez un traitement ou prenez des médicaments qui pourraient affaiblir le système immunitaire (exceptés les traitements corticostéroïdes à faibles doses pour l'asthme ou tout traitement de substitution).
- Si vous ou votre enfant présentez un système immunitaire affaibli suite à une maladie (y compris le SIDA).
- Si vous ou votre enfant avez des antécédents familiaux d'immunodépression héréditaire ou congénitale, à moins que votre compétence immunitaire ou celle de votre enfant ne soit démontrée.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir M-M-RVAXPRO si vous êtes concernés par les cas suivants:

- Si vous ou votre enfant avez eu une réaction allergique à l'œuf ou à une substance contenant de l'œuf.
- Si vous ou votre enfant avez eu des antécédents (personnels ou familiaux) d'allergies ou de convulsions (épilepsie).
- Si vous ou votre enfant avez eu des effets indésirables après une vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole (avec un vaccin monovalent ou combiné comme le vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc., ou M-M-RVAXPRO), impliquant des ecchymoses ou des saignements plus longs qu'à l'accoutumée.
- Si vous ou votre enfant êtes infecté par un Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) mais ne présentez pas de symptôme de la maladie. Vous ou votre enfant devez être étroitement surveillés pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, la vaccination pouvant être moins efficace que pour des personnes non infectées (voir rubrique **N'utilisez jamais M-M-RVAXPRO**).

Comme tout vaccin, M-M-RVAXPRO 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 ou de la rubéole et n'est pas encore malade, M-M-RVAXPRO peut ne pas empêcher la maladie de survenir.

M-M-RVAXPRO peut être administré à des sujets qui ont été en contact récemment (dans les 3 jours) avec un cas de rougeole et qui peuvent être en train d'incuber la maladie. Cependant, M-M-RVAXPRO peut ne pas protéger contre la rougeole dans ces cas-là.

Autres médicaments et M-M-RVAXPRO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris tout autre médicament (ou d'autres vaccins).

Le médecin peut différer la vaccination d'au moins 3 mois suite à une transfusion de sang ou de plasma, ou à l'administration d'immunoglobulines (connues sous le nom d'Ig). Après la vaccination avec M-M-RVAXPRO, les Ig 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 M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO peut être administré avec le vaccin Prevenar et/ou un vaccin hépatite A au cours de

la même visite en des sites d'injection différents (par exemple l'autre bras ou l'autre jambe).

M-M-RVAXPRO peut être administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques devant être administrés à la même période. Pour les vaccins ne pouvant être administrés simultanément, M-M-RVAXPRO doit être administré 1 mois avant ou après l'administration de ces vaccins.

Grossesse et allaitement

M-M-RVAXPRO 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, ou selon les recommandations du médecin après avoir été vaccinées.

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

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de vous faire vacciner. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune information permettant d'établir que M-M-RVAXPRO affecte la capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

M-M-RVAXPRO contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a indiqué que vous ou votre enfant présentait une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant.

3. Comment utiliser M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO doit être injecté dans le muscle ou sous la peau dans la face externe de la cuisse ou dans la partie supérieure du bras. Au niveau du muscle, l'injection est faite préférentiellement dans la cuisse chez les jeunes enfants, tandis que chez les sujets plus âgés, elle est faite de préférence dans la partie supérieure du bras. M-M-RVAXPRO ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

M-M-RVAXPRO est administré comme suit :

Une dose est administrée à une date donnée, généralement à 12 mois. Dans certaines circonstances, l'administration peut être faite à 9 mois. D'autres doses doivent être administrées selon les recommandations de votre médecin. L'intervalle entre les 2 doses doit être de 4 semaines.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après utilisation de M-M-RVAXPRO :

Fréquence	Effets indésirables
Très fréquents (chez plus de 1 sujet vacciné)	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre (38.5°C ou plus).

sur 10)	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeur au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection.
Fréquents (chez 1 à 10 sujets vaccinés sur 100)	<ul style="list-style-type: none"> • Eruption (incluant éruption de type rougeole). • Ecchymose au site d'injection.
Peu Fréquents (chez 1 à 10 sujets vaccinés sur 1000)	<ul style="list-style-type: none"> • Congestion nasale et maux de gorge, infection respiratoire haute ou infection virale ; nez qui coule. • Pleurs. • Diarrhées, vomissements. • Urticaire. • Eruption au site d'injection.
Fréquence indéterminée (La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)*	<ul style="list-style-type: none"> • Méningite aseptique (fièvre, sensation de malaise, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, et sensibilité à la lumière) ; testicules enflés ; infection de l'oreille moyenne ; inflammation des glandes salivaires ; rougeole atypique (décrite chez les patients ayant reçu un vaccin contre la rougeole à virus inactivé généralement donné avant 1975). • Gonflement des ganglions lymphatiques. • Ecchymoses ou saignements plus importants que la normale. • Réaction allergique sévère pouvant inclure des difficultés respiratoires, gonflement du visage, gonflement localisé, et gonflement des membres. • Irritabilité. • Convulsions (crises) sans fièvre ; convulsions (crises) avec de la fièvre chez les enfants ; marche mal assurée; étourdissements ; maladies impliquant une inflammation du système nerveux central (cerveau et/ou moelle épinière). • Maladie entraînant une faiblesse musculaire, sensations anormales, fourmillements dans les bras, les jambes et le haut du corps (syndrome de Guillain-Barré). • Maux de tête ; évanouissements ; troubles nerveux qui peuvent entraîner une faiblesse, des picotements ou des engourdissements; troubles du nerf des yeux. • Écoulement et démangeaison des yeux avec des croutes sur les paupières (conjonctivites). • Inflammation de la rétine (dans l'œil) avec des changements de vision. • Surdité. • Toux; inflammation pulmonaire avec ou sans fièvre. • Sensation de malaise (nausée). • Démangeaisons; Inflammation du tissu graisseux sous la peau; tâches plates en tête d'épingle rouges ou violettes sous la peau; zone durcie et surélevée de la peau; maladie grave avec des ulcères ou des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et / ou les parties génitales (Syndrome de Stevens-Johnson). • Douleurs et/ou gonflement des articulations (habituellement transitoire et rarement chronique); douleurs musculaires. • Sensation de brûlure et / ou picotements de courte durée au site d'injection; cloques et / ou urticaire au site d'injection. • Etat de mal général (malaise) ; gonflements ; douleurs. • Inflammation des vaisseaux sanguins.

* Ces effets indésirables ont été signalés après l'utilisation de M-M-RVAXPRO ou après le vaccin de la rougeole, des oreillons et la rubéole fabriqué par Merck and Co., Inc., ou ses composants monovalents (utilisés seuls) lors de l'utilisation post-commercialisation et / ou pendant les études cliniques.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 M-M-RVAXPRO

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

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

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

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler le vaccin.

Une fois que le vaccin a été reconstitué avec le solvant fourni, il doit être soit utilisé immédiatement soit conservé dans un réfrigérateur et utilisé dans les 8 heures.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient M-M-RVAXPRO

Les substances actives sont :

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

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

Virus des oreillons¹ souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué). au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*

Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

(¹) Produit sur cellules d'embryon de poulets.

(²) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Les autres composants sont :

Poudre

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que M-M-RVAXPRO 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.

Le solvant est un liquide clair et incolore. La poudre est jaune pâle, compacte et cristalline.

M-M-RVAXPRO est disponible en boîtes 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 : MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, France.

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 BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693

(+32(0)27766211)

dproc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420.233.010.111

dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372.6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dproc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.,

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48.22.549.51.00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

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: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.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

Tel: +351 21 4465700

clic@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

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

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

Autres sources d'informations

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

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour la reconstitution du vaccin

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

Ne pas utiliser le vaccin reconstitué si vous notez la présence d'une particule étrangère ou si l'apparence du solvant, de la poudre ou du vaccin reconstitué diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Prélever la totalité du solvant avec une seringue. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement. Avec la même seringue, reprendre la totalité du vaccin reconstitué du flacon et injecter la totalité du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour l'administrer à la personne à vacciner.

Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution ou de le conserver dans

un réfrigérateur et de l'utiliser dans les 8 heures afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures.

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

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

Voir aussi rubrique 3 Comment utiliser M-M-RVAXPRO.

Notice : information de l'utilisateur

M-M-RVAXPRO

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner ou faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importante 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.
- 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 M-M-RVAXPRO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir M-M-RVAXPRO
3. Comment utiliser M-M-RVAXPRO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver M-M-RVAXPRO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

M-M-RVAXPRO est un vaccin contenant les virus atténués de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. 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 et de la rubéole. Ces anticorps permettent de la protéger contre les maladies provoquées par ces virus.

M-M-RVAXPRO est administré pour vous aider, vous ou votre enfant, à être protégé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Le vaccin peut être administré à des personnes âgées de 12 mois ou plus.

M-M-RVAXPRO peut être administré à des nourrissons de 9 à 12 mois, dans certaines circonstances.

M-M-RVAXPRO peut également être utilisé en cas d'épidémie de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou, pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable qui sont en contact avec des femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole.

Bien que M-M-RVAXPRO contienne des virus vivants, ils sont trop affaiblis pour provoquer la rougeole, les oreillons ou la rubéole chez les personnes saines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir M-M-RVAXPRO

N'utilisez jamais M-M-RVAXPRO

- Si vous ou votre enfant êtes allergique à l'un des composants de ce vaccin (y compris la néomycine ou l'un des autres composants listés dans la rubrique 6).
- Si vous ou votre enfant êtes enceinte (par ailleurs, la grossesse doit être évitée pendant le mois suivant la vaccination, voir rubrique Grossesse et allaitement).

- Si vous ou votre enfant présentez une maladie avec une fièvre supérieures à 38,5°C; cependant, une température subfébrile ne constitue pas en elle-même une raison pour retarder la vaccination.
- Si vous ou votre enfant présentez une tuberculose active non traitée.
- Si vous ou votre enfant présentez des troubles sanguins ou tout type de cancer affectant le système immunitaire.
- Si vous ou votre enfant recevez un traitement ou prenez des médicaments qui pourraient affaiblir le système immunitaire (excepté les traitements corticostéroïdes à faibles doses pour l'asthme ou tout traitement de substitution).
- Si vous ou votre enfant présentez un système immunitaire affaibli suite à une maladie (y compris le SIDA).
- Si vous ou votre enfant avez des antécédents familiaux d'immunodépression héréditaire ou congénitale, à moins que votre compétence immunitaire ou celle de votre enfant ne soit démontrée.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir M-M-RVAXPRO si vous êtes concernés par les cas suivants:

- Si vous ou votre enfant avez eu une réaction allergique à l'œuf ou à une substance contenant de l'œuf.
- Si vous ou votre enfant avez eu des antécédents (personnels ou familiaux) d'allergies ou de convulsions (épilepsie).
- Si vous ou votre enfant avez eu des effets indésirables après une vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole (avec un vaccin monovalent ou combiné comme le vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux fabriqué par Merck & Co., Inc., ou M-M-RVAXPRO), impliquant des ecchymoses ou des saignements plus longs qu'à l'accoutumée.
- Si vous ou votre enfant êtes infecté par un Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) mais ne présentez pas de symptôme de la maladie. Vous ou votre enfant devez être étroitement surveillés pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, la vaccination pouvant être moins efficace que pour des personnes non infectées (voir rubrique **N'utilisez jamais M-M-RVAXPRO**).

Comme tout vaccin, M-M-RVAXPRO 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 ou de la rubéole et n'est pas encore malade, M-M-RVAXPRO peut ne pas empêcher la maladie de survenir.

M-M-RVAXPRO peut être administré à des sujets qui ont été en contact récemment (dans les 3 jours) avec un cas de rougeole et qui peuvent être en train d'incuber la maladie. Cependant, M-M-RVAXPRO peut ne pas protéger contre la rougeole dans ces cas-là.

Autres médicaments et M-M-RVAXPRO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez pris récemment tout autre médicament (ou d'autres vaccins).

Le médecin peut différer la vaccination d'au moins 3 mois suite à une transfusion de sang ou de plasma, ou à l'administration d'immunoglobulines (connues sous le nom d'Ig). Après la vaccination avec M-M-RVAXPRO, les Ig 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 M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO peut être administré avec le vaccin Prevenar et/ou un vaccin hépatite A au cours de

la même visite en des sites d'injection différents (par exemple l'autre bras ou l'autre jambe).

M-M-RVAXPRO peut être administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques devant être administrés à la même période. Pour les vaccins ne pouvant être administrés simultanément, M-M-RVAXPRO doit être administré 1 mois avant ou après l'administration de ces vaccins.

Grossesse et allaitement

M-M-RVAXPRO 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, ou selon les recommandations du médecin après avoir été vaccinées.

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

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de vous faire vacciner. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune information permettant d'établir que M-M-RVAXPRO affecte la capacité à conduire ou à utiliser certains outils ou machines.

M-M-RVAXPRO contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a indiqué que vous ou votre enfant présentait une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de vous faire vacciner ou de faire vacciner votre enfant.

3. Comment utiliser M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO doit être injecté dans le muscle ou sous la peau dans la face externe de la cuisse ou dans la partie supérieure du bras. Au niveau du muscle, l'injection est faite préférentiellement dans la cuisse chez les jeunes enfants, tandis que chez les sujets plus âgés, elle est faite de préférence dans la partie supérieure du bras. M-M-RVAXPRO ne doit pas être injecté directement dans un vaisseau sanguin.

M-M-RVAXPRO est administré comme suit :

Une dose est administrée à une date donnée, généralement à 12 mois. Dans certaines circonstances, l'administration peut être faite à 9 mois. D'autres doses doivent être administrées selon les recommandations de votre médecin. L'intervalle entre les 2 doses doit être de 4 semaines.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après utilisation de M-M-RVAXPRO :

Fréquence	Effets indésirables
Très fréquents (chez	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre (38.5°C ou plus).

plus de 1 sujet vacciné sur 10)	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeur au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection.
Fréquents (chez 1 à 10 sujets vaccinés sur 100)	<ul style="list-style-type: none"> • Eruption (incluant éruption de type rougeole). • Ecchymose au site d'injection.
Peu Fréquents (chez 1 à 10 sujets vaccinés sur 1000)	<ul style="list-style-type: none"> • Congestion nasale et maux de gorge, infection respiratoire haute ou infection virale ; nez qui coule. • Pleurs. • Diarrhées, vomissements. • Urticaire. • Eruption au site d'injection.
Fréquence indéterminée (La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)*	<ul style="list-style-type: none"> • Méningite aseptique (fièvre, sensation de malaise, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, et sensibilité à la lumière) ; testicules enflés ; infection de l'oreille moyenne ; inflammation des glandes salivaires ; rougeole atypique (décrite chez les patients ayant reçu un vaccin contre la rougeole à virus inactivé généralement donné avant 1975). • Gonflement des ganglions lymphatiques. • Ecchymoses ou saignements plus importants que la normale. • Réaction allergique sévère pouvant inclure des difficultés respiratoires, gonflement du visage, gonflement localisé, et gonflement des membres. • Irritabilité. • Convulsions (crises) sans fièvre ; convulsions (crises) avec de la fièvre chez les enfants ; marche mal assurée; étourdissements ; maladies impliquant une inflammation du système nerveux central (cerveau et/ou moelle épinière). • Maladie entraînant une faiblesse musculaire, sensations anormales, fourmillements dans les bras, les jambes et le haut du corps (syndrome de Guillain-Barré). • Maux de tête ; évanouissements ; troubles nerveux qui peuvent entraîner une faiblesse, des picotements ou des engourdissements; troubles du nerf des yeux. • Écoulement et démangeaison des yeux avec des croûtes sur les paupières (conjonctivites). • Inflammation de la rétine (dans l'œil) avec des changements de vision. • Surdité. • Toux; inflammation pulmonaire avec ou sans fièvre. • Sensation de malaise (nausée). • Démangeaisons; Inflammation du tissu graisseux sous la peau; tâches plates en tête d'épingle rouges ou violettes sous la peau; zone durcie et surélevée de la peau; maladie grave avec des ulcères ou des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et / ou les parties génitales (Syndrome de Stevens-Johnson). • Douleurs et/ou gonflement des articulations (habituellement transitoire et rarement chronique); douleurs musculaires. • Sensation de brûlure et / ou picotements de courte durée au site d'injection; cloques et / ou urticaire au site d'injection. • Etat de mal général (malaise) ; gonflements ; douleurs. • Inflammation des vaisseaux sanguins.

* Ces effets indésirables ont été signalés après l'utilisation de M-M-RVAXPRO ou après le vaccin de la rougeole, des oreillons et la rubéole fabriqué par Merck and Co., Inc., ou ses composants monovalents (utilisés seuls) lors de l'utilisation post-commercialisation et / ou pendant les études cliniques.

Déclaration des effets secondaires

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. 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 M-M-RVAXPRO

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

N'utilisez pas 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 (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler le vaccin.

Une fois que le vaccin a été reconstitué avec le solvant fourni, il doit être soit utilisé immédiatement soit conservé dans un réfrigérateur et utilisé dans les 8 heures.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient M-M-RVAXPRO

Les substances actives sont :

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

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

Virus des oreillons¹ souche Jeryl LynnTM (niveau B) (vivant, atténué). au minimum $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*

Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) au minimum 1×10^3 DICC₅₀*

* dose infectant 50% des cultures cellulaires.

(¹) Produit sur cellules d'embryon de poulet.

(²) Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Les autres composants sont :

Poudre

Sorbitol, phosphate de sodium, phosphate de potassium, saccharose, gélatine hydrolysée, milieu 199 avec sels de Hanks, MEM, L-glutamate de sodium, néomycine, rouge de phénol, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Solvant

Eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que M-M-RVAXPRO 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.

Le solvant est un liquide clair et incolore. La poudre est jaune pâle, compacte et cristalline.

M-M-RVAXPRO est disponible en boîtes de 1, 10 et 20 avec ou sans aiguilles. 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 : MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, France.

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 BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693

(+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420.233.010.111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372.6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.

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 VACCINS

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.,

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48.22.549.51.00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

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: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.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

Tel: +351 21 4465700

clic@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

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

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

Autres sources d'informations

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

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour la reconstitution du vaccin

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

Ne pas utiliser le vaccin reconstitué si vous notez la présence d'une particule étrangère ou si l'apparence du solvant, de la poudre ou du vaccin reconstitué diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement afin de dissoudre complètement. Avec la même seringue, reprendre la totalité du vaccin reconstitué du flacon et injecter la totalité du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour l'administrer à la personne à vacciner.

Il est recommandé d'administrer le vaccin immédiatement après reconstitution ou de le conserver dans un réfrigérateur et de l'utiliser dans les 8 heures afin de minimiser la perte d'activité. Jeter le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures.

Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

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

Voir aussi rubrique 3 Comment utiliser M-M-RVAXPRO.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant, injectable), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes : Le titulaire de l'autorisation de marché a présenté une analyse des signalements contenant le terme préférentiel « Pleurs ». D'après les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, « pleurs » a été rapporté comme réaction indésirable dans la population pédiatrique lors des essais cliniques, après la commercialisation et dans la littérature.

De plus et comme souligné précédemment entre le 1^{er} juin 2010 et le 5 février 2016, le Centre Néerlandais de Pharmacovigilance (Lareb) a reçu 327 signalements contenant le terme préférentiel MedDRA® « Pleurs » après une immunisation avec le vaccin ROR. L'exposition a été estimée à 171 000 nourrissons par an. Dans 297 signalements, un délai clair d'apparition des symptômes a pu être déterminé. 71% des signalements (212 sur 297) concernaient des pleurs apparaissant avec un délai de plus de 24 heures. La majorité des pleurs survenaient 6 à 10 jours après la vaccination. Cette période de latence s'avère correspondre au délai d'apparition d'un malaise général qui survient souvent après la vaccination ROR.

Le titulaire de l'autorisation de marché a conclu que la revue des données issues des études cliniques et post-commercialisation (incluant le système d'analyse des données Eudravigilance (EVDAS)) concernant le vaccin ROR, ainsi que la revue de la littérature n'ont pas fourni de preuve suggérant un lien de causalité entre le ROR et les pleurs, et ainsi qu'une mise à jour de l'information produit n'était pas nécessaire à ce jour. La conclusion du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été approuvée par le PRAC. Ainsi, sur la base des informations susmentionnées, le PRAC recommande une variation dans la rubrique 4.8 pour ajouter « Pleurs » avec une fréquence « peu fréquent ».

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux vaccins rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant, atténué), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du ou des médicaments contenant les vaccins rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant, atténué) demeure inchangé sous réserve des modifications proposées de l'information du produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.