

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**ProQuad®**

(vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle)

Poudre lyophilisée pour injection  
(0,5 mL/dose après la reconstitution)

Agent d'immunisation active contre  
la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
2012-12-21

Date de révision :  
2022-10-13

Numéro de contrôle de la présentation : 259191

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	5
4.4 Administration .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	11
7.1.3 Enfants .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques .....	14
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>19</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	19
9.5 Interactions médicament-aliment .....	19
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>20</b>
10.1 Mode d'action .....	20

10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	23
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	26
14.2	Résultats des études .....	29
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIÈRE .....</b>	<b>39</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>41</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

ProQuad® (vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle) est indiqué pour la prévention de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle chez les enfants âgés de 12 mois à 6 ans. L'efficacité du vaccin n'a pas été évaluée chez les sujets de plus de 6 ans.

ProQuad® peut être administré chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans si l'on se fie à l'efficacité établie des composants vaccinaux, M-M-R® II et VARIVAX®.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Antécédents de réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques à la néomycine.
- Dyscrasie sanguine, leucémie, tout type de lymphome ou d'autre cancer malin affectant la moelle osseuse ou le système lymphatique.
- Traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes); cependant, ProQuad® n'est pas contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes topiques ou à faibles doses, comme dans le traitement prophylactique de l'asthme, ou comme traitement de substitution, pour la maladie d'Addison par exemple. La vaccination au moyen d'un vaccin à virus vivants atténués, notamment contre la varicelle, risque d'aggraver l'exanthème relié au vaccin ou d'entraîner une maladie disséminée chez les personnes qui reçoivent des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé.
- Déficit immunitaire primaire et acquis, y compris les états d'immunodépression reliés au SIDA ou à d'autres manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), déficits de l'immunité cellulaire, hypogammaglobulinémie et dysgammaglobulinémie. On a rapporté une encéphalite postrougeoleuse à inclusions (MIBE, de l'anglais *measles inclusion body encephalitis*), une pneumonite et un décès directement reliés à une infection disséminée par le virus contenu dans le vaccin contre la rougeole chez des patients présentant une immunodépression grave vaccinés par inadvertance au moyen du vaccin contenant le virus de la rougeole.
- Antécédents familiaux de déficit immunitaire congénital ou héréditaire, tant que la compétence immunitaire du receveur n'a pas été démontrée.
- Tuberculose évolutive non traitée.
- Toute maladie évolutive accompagnée de fièvre (> 38,5 °C); cependant, une faible fièvre n'est pas une contre-indication à la vaccination.

- Grossesse. Le risque d'effets néfastes du vaccin sur le développement du fœtus n'est pas connu à ce jour. On doit avertir les femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Les enfants âgés de 12 mois à 12 ans doivent recevoir une dose unique de ProQuad® par voie sous-cutanée. La première dose est généralement administrée à l'âge de 12 à 15 mois, mais elle peut l'être en tout temps jusqu'à l'âge de 12 ans.
- Si une deuxième dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle est nécessaire, ProQuad® peut être administré à titre de deuxième dose. Veuillez vous reporter aux dernières recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation. La deuxième dose est habituellement administrée à l'âge de 4 à 6 ans. Au moins un mois doit s'écouler entre une dose de vaccin contenant le virus de la rougeole, comme M-M-R® II, et une dose de ProQuad®. Un intervalle d'au moins un mois est requis entre une dose de vaccin contenant le virus de la varicelle et une dose de ProQuad®.
- Ne pas administrer d'immunoglobulines ou de VZIG (immunoglobulines spécifiques contre la varicelle et le zona, de l'anglais *Varicella Zoster Immune Globulin*) en même temps que ProQuad® (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Chaque dose de 0,5 mL renferme une quantité équivalente à au moins 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> (dose infectant 50 % des cultures cellulaires) du virus de la rougeole, 4,30 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus des oreillons, 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus de la rubéole et un minimum de 3,99 log<sub>10</sub> UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle.

### 4.3 Reconstitution

À NOTER : Il faut utiliser une seringue stérile ne contenant pas d'agent de conservation, d'antiseptique, de détergent ni d'autres substances antivirales pour l'injection et la reconstitution de ProQuad®, car ces substances risquent d'inactiver les virus contenus dans le vaccin.

Pour reconstituer le vaccin, n'utiliser que le diluant qui l'accompagne, car il est dépourvu d'agent de conservation ou de toute autre substance antivirale susceptible d'inactiver le vaccin.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'une personne à une autre.

Retirer toute la quantité de solvant dans la seringue. Injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon qui contient la poudre. Agiter doucement pour dissoudre complètement la poudre. Aspirer dans la même seringue tout le contenu du vaccin reconstitué, et injecter la quantité complète.

**AFIN DE RÉDUIRE AU MINIMUM TOUTE PERTE DE PUISSANCE DU VACCIN, IL EST RECOMMANDÉ D'ADMINISTRER LE VACCIN IMMÉDIATEMENT APRÈS SA RECONSTITUTION. JETER TOUT VACCIN NON UTILISÉ 30 MINUTES APRÈS SA RECONSTITUTION.**

Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. Avant la reconstitution, le vaccin lyophilisé se présente sous forme de poudre cristalline compacte de couleur blanche ou jaune pâle. Une fois reconstitué, ProQuad® se présente sous forme de liquide clair de couleur jaune pâle ou rose pâle.

**Tableau 1 – Reconstitution de ProQuad®**

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
3 mL	Contenu entier (environ 0,7 mL)	0,5 mL	Poudre lyophilisée pour injection après reconstitution.  Ingrédients immunogènes : Rougeole $\geq 3,00 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> (dose infectant 50 % des cultures cellulaires) Oreillons $\geq 4,30 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> Rubéole $\geq 3,00 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> Varicelle $\geq 3,99 \log_{10}$ UFP

#### 4.4 Administration

**RÉSERVÉ À LA VOIE SOUS-CUTANÉE. NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.**

Le vaccin doit être injecté dans la partie supérieure du bras (région deltoïde) ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

#### Utilisation avec d'autres vaccins

En cas d'administration conjointe avec d'autres vaccins, chaque vaccin doit être administré à des points d'injection différents (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage avec ProQuad® ont été rapportés, quoique rarement, et le profil des effets indésirables obtenu en pareil cas était comparable à celui obtenu avec la dose recommandée du vaccin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

**Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection Ingrédients immunogènes : Rougeole $\geq 3,00 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> (dose infectant 50 % des cultures cellulaires) Oreillons $\geq 4,30 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> Rubéole $\geq 3,00 \log_{10}$ DICC <sub>50</sub> Varicelle $\geq 3,99 \log_{10}$ UFP	Albumine humaine recombinée (rHA, de l'anglais <i>recombinant human albumin</i> ) Albumine sérique bovine Bicarbonate de sodium Chlorure de potassium Chlorure de sodium Composants résiduels des cellules MRC-5 Gélatine hydrolysée L-glutamate monosodique Néomycine Phosphate de potassium Phosphate de sodium Solutions tampons et substances nutritives Sorbitol Sucrose Urée

### Description

ProQuad® est présenté de la façon suivante :

Boîte de 10 flacons à dose unique : 1) une boîte de 10 flacons contenant une dose unique du vaccin lyophilisé; et 2) une boîte distincte contenant 10 flacons de diluant.

### CHIMIE

ProQuad® est un vaccin combiné à virus vivants atténués renfermant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, et de la varicelle. ProQuad® est une préparation stérile lyophilisée qui renferme 1) les composants du vaccin M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck), soit le vaccin à virus vivant contre la rougeole, une souche « suratténuée » du virus de la rougeole dérivée de la souche atténuée Edmonston d'Enders, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet, le vaccin à virus vivant contre les oreillons, préparé à partir de la souche JERYL LYNN® (niveau B) du virus des oreillons, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet et le vaccin à virus vivant contre la rubéole, préparé à partir de la souche atténuée RA 27/3 du virus vivant de la rubéole du Wistar Institute, cultivée dans des fibroblastes diploïdes pulmonaires humains

(WI-38); et 2) le vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle (Oka/Merck), soit la souche Oka/Merck du virus zona-varicelle cultivée dans des cellules MRC-5 (ci-après désigné sous le nom de VARIVAX®).

## COMPOSITION

### a. Ingrédients actifs

ProQuad®, reconstitué selon les directives, est une préparation stérile pour administration sous-cutanée. Chaque dose de 0,5 mL renferme une quantité équivalente à au moins 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> (dose infectant 50 % des cultures cellulaires) du virus de la rougeole, 4,30 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus des oreillons, 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus de la rubéole et un minimum de 3,99 log<sub>10</sub> UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle.

### b. Ingrédients inactifs

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin renferme au plus 20 mg de sucrose, 11 mg de gélatine hydrolysée, 2,5 mg d'urée, 2,3 mg de chlorure de sodium, 16 mg de sorbitol, 0,38 mg de L-glutamate monosodique, 1,4 mg de phosphate de sodium, 0,25 mg d'albumine humaine recombinée (rHA), 0,13 mg de bicarbonate de sodium, 94 mcg de phosphate de potassium, 58 mcg de chlorure de potassium, des composants résiduels des cellules MRC-5, y compris de l'ADN et des protéines, 5 mcg de néomycine, de l'albumine sérique bovine (0,5 mcg) et d'autres solutions tampons et substances nutritives. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

Les cellules, les pools de virus, le sérum bovin et l'albumine humaine recombinée utilisés pour la fabrication du vaccin sont examinés pour assurer l'absence de tout agent contaminant.

Le produit ne contient pas de latex.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Administrer ProQuad® par voie sous-cutanée. Ne pas injecter par voie intraveineuse.

On doit toujours avoir sous la main des médicaments adéquats, notamment de l'épinéphrine injectable (1:1 000), prêts à être administrés en cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde.

On doit prendre les précautions qui s'imposent avant d'administrer ProQuad® à des personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions, des antécédents de lésion cérébrale ou de tout autre état où le stress, provoqué par la fièvre, doit être évité. Le médecin doit tenir compte des possibilités d'une élévation de la température corporelle après la vaccination (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'administration de ProQuad® (dose 1) à des enfants âgés de 12 à 23 mois a été associée à des taux plus élevés de fièvre et de convulsions fébriles 5 à 12 jours après la vaccination, comparativement aux enfants ayant reçu les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® séparément (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de ProQuad® n'ont pas été établies chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficiência humaine présentant ou non des signes de déficit immunitaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).



La durée de la protection contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle conférée par ProQuad® n'est pas connue (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, l'administration de ProQuad® ne conférera pas nécessairement une protection chez tous les sujets vaccinés.

### **Adolescents et adultes**

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de ProQuad® chez les adolescents et les adultes.

### **Hématologique**

#### Thrombopénie

Dans les études cliniques, aucun cas signalant l'apparition ou l'aggravation d'une thrombopénie chez les sujets ayant reçu ProQuad® n'a été rapporté. Cependant, des cas de thrombopénie ont été rapportés après la primovaccination avec ProQuad®, après la commercialisation du produit. De plus, des cas de thrombopénie ont été rapportés après la primovaccination ou la revaccination avec le vaccin contre la rougeole, avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et avec le vaccin contre la varicelle. D'après les données de pharmacovigilance, le vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole risque d'aggraver une thrombopénie existante. En outre, les personnes qui ont présenté une thrombopénie après la première dose d'un vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole peuvent réagir de la même façon après l'administration de doses ultérieures. On peut évaluer les taux d'anticorps afin de déterminer la nécessité d'administrer ou non des doses additionnelles. On doit soupeser avec soin les risques potentiels par rapport aux bienfaits escomptés avant d'envisager l'administration de ProQuad® dans de tels cas (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### Test à la tuberculine

On a rapporté que les vaccins à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, administrés séparément, pouvaient causer une diminution temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Par conséquent, le test à la tuberculine doit être effectué, s'il y a lieu, avant, conjointement avec ou au moins quatre à six semaines après l'administration de ProQuad®.

### **Prophylaxie après exposition**

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de ProQuad® après une exposition à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole et à la varicelle. Cependant, l'efficacité prophylactique postexposition d'un vaccin contenant le virus de la rougeole et d'un vaccin contenant le virus de la varicelle a été démontrée chez des personnes non immunes dans les trois jours suivant l'exposition aux virus.

### **Sensibilité/résistance**

#### Hypersensibilité aux œufs

Les virus vivants contenus dans le vaccin contre la rougeole et dans celui contre les oreillons sont cultivés dans des cellules d'embryons de poulet. Les personnes qui présentent des antécédents de réactions anaphylactiques ou anaphylactoides ou d'autres réactions allergiques de type immédiat (urticaire, œdème de la bouche et de la gorge, gêne respiratoire, hypotension ou état de choc) après l'ingestion d'œufs peuvent présenter un risque accru d'hypersensibilité de type immédiat après l'administration de vaccins contenant des traces d'antigènes d'embryons de poulet. On doit soupeser avec soin les risques potentiels par rapport aux bienfaits escomptés avant d'envisager l'administration

du vaccin dans de tels cas. Ces personnes peuvent recevoir le vaccin à condition que l'on use d'une très grande prudence et que l'on ait un traitement adéquat à portée de main en cas de réaction allergique.

### **Transmission**

Le virus vivant atténué de la rubéole peut être présent en faible quantité dans les sécrétions buccales et nasales de la plupart des personnes non immunes, 7 à 28 jours après la vaccination. Il n'existe aucune preuve établie que ce virus est contagieux pour les personnes non immunes en contact avec les personnes vaccinées. Par conséquent, bien que la transmission du virus par contact direct avec des personnes infectées soit théoriquement possible, elle ne constitue pas un risque important. Toutefois, des études ont prouvé que le virus du vaccin contre la rubéole est transmis au nouveau-né par le lait maternel (voir [7.1.2 Populations particulières, Femmes qui allaitent](#)).

On n'a signalé aucun cas de transmission de la souche « suratténuée » du virus de la rougeole dérivée de la souche atténuée Edmonston d'Enders ou de la souche JERYL LYNN® du virus des oreillons, de personnes vaccinées à des sujets contacts non immuns.

L'expérience acquise après la commercialisation du produit laisse présumer que la transmission du virus de la varicelle contenu dans le vaccin (Oka/Merck) avec comme conséquence une infection varicelleuse, y compris une maladie disséminée, survient rarement entre des personnes vaccinées (qui présentent ou non une éruption varicelliforme) et des sujets non immuns, dont des sujets en santé et des sujets présentant un risque élevé.

Les personnes qui présentent un risque élevé de varicelle sont :

- les patients immunodéprimés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#));
- les femmes enceintes sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure;
- les nouveau-nés de mères sans antécédents connus de varicelle ou en l'absence d'indices sérologiques d'infection antérieure.

Les sujets vaccinés devraient tenter d'éviter, dans la mesure du possible, tout contact étroit avec des personnes non immunes à risque élevé de varicelle pendant au moins six semaines suivant la vaccination. Dans les cas où le contact avec des personnes à risque élevé ne peut être évité, il faut évaluer la probabilité de transmettre le virus contenu dans le vaccin par rapport au risque de contracter et de transmettre le virus zona-varicelle (VZV) de type sauvage.

### **Tuberculose**

Les enfants qui suivent un traitement contre la tuberculose n'ont pas présenté d'exacerbation de la maladie lorsqu'ils ont reçu un vaccin à virus vivant contre la rougeole; on ne dispose à ce jour d'aucun résultat d'étude sur l'effet des vaccins contenant le virus de la rougeole sur les enfants tuberculeux qui ne sont pas traités.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Chez les femmes en âge de procréer, la grossesse doit être évitée durant les trois mois qui suivent la vaccination (voir [7.1.1 Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été menée à ce jour pour évaluer l'effet de ProQuad® sur la fertilité.

- **Risque tératogène**

Le risque d'effets néfastes du vaccin sur le développement du fœtus n'est pas connu à ce jour.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude n'a été réalisée avec ProQuad® chez les femmes enceintes. On ne sait pas si ProQuad® comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, ou encore s'il peut nuire à la fonction reproductrice. Par conséquent, ProQuad® ne devrait pas être administré à des femmes enceintes; par ailleurs, il faut avertir les femmes vaccinées qu'elles doivent éviter de devenir enceintes dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir [1 INDICATIONS](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En conseillant les femmes vaccinées par inadvertance alors qu'elles étaient enceintes ou qui deviennent enceintes dans les trois mois qui suivent la vaccination, le médecin doit tenir compte des données suivantes : 1) Selon certains rapports, la rougeole causée par le virus de type sauvage contractée pendant la grossesse représente des risques accrus pour le fœtus. On a observé des taux plus élevés d'avortements spontanés, de mortinatalité, de malformations congénitales et de naissances prématurées à la suite d'une infection par le virus de la rougeole causée par le virus de type sauvage pendant la grossesse. Il n'existe aucune étude appropriée sur l'effet du vaccin à virus atténué contre la rougeole administré durant la grossesse. Par mesure de précaution, on devrait toutefois supposer que le virus contenu dans le vaccin est également susceptible de provoquer des effets défavorables chez le fœtus. 2) Les oreillons contractés pendant le premier trimestre de la grossesse peuvent accroître le risque d'avortement spontané. Bien que le virus des oreillons soit susceptible d'infecter le placenta et le fœtus, il n'existe pas de preuves suffisantes pour montrer qu'il peut causer des malformations chez l'humain. 3) Lors d'une étude menée sur une période de 15 ans auprès de plus de 1 100 femmes enceintes qui avaient été vaccinées contre la rubéole au cours des trois mois précédant ou suivant la conception (635 d'entre elles avaient reçu la souche Wistar RA 27/3), on n'a observé chez les nouveau-nés aucune anomalie correspondant au syndrome de la rubéole congénitale. 4) Le virus de la varicelle de type sauvage peut parfois exercer des effets nuisibles sur le fœtus.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si les virus de la rougeole, des oreillons ou de la varicelle contenus dans le vaccin sont excrétés dans le lait maternel humain. Des études ont montré que le virus de la rubéole peut être excrété dans le lait des femmes ayant reçu le vaccin à virus atténué contre la rubéole, et être transmis au nourrisson. Parmi les nourrissons dont la réponse sérologique témoignait d'une infection par le virus de la rubéole, on n'a observé aucune forme grave de la maladie; dans un cas cependant, on a rapporté des manifestations légères typiques de la rubéole contractée de façon naturelle. Il faut, par conséquent, user de prudence si ProQuad® est administré par inadvertance à une femme qui allaite.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 12 mois) :** ProQuad® n'a pas été évalué chez les nourrissons de moins de 12 mois. L'administration du vaccin à des nourrissons de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés avec ProQuad® étaient les suivants : réactions au point d'injection (y compris douleur/sensibilité, rougeur, enflure ou ecchymose), fièvre (38,9 °C ou plus), irritabilité, éruption cutanée (y compris éruption morbilliforme, éruption varicelliforme, exanthème viral et éruption cutanée au point d'injection), infections des voies respiratoires supérieures, vomissements et diarrhée.

D'autres effets indésirables moins courants ont été signalés après l'administration de ProQuad®, dont certains étaient graves. Voici certains de ces effets indésirables : réactions allergiques (urticaire), convulsions accompagnées de fièvre, toux et bronchiolite, et instabilité pendant la marche.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### Enfants âgés de 12 à 23 mois

Dans des études cliniques, on a administré ProQuad® seul à 6 038 enfants âgés de 12 à 23 mois. ProQuad® a été généralement bien toléré.

Les enfants ont reçu la préparation stable au réfrigérateur ou la préparation congelée de ProQuad® et ont été suivis pendant six semaines après la vaccination. Les deux présentations ont montré un profil d'innocuité similaire. On a comparé l'innocuité de la préparation congelée de ProQuad® à celle des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents. Le profil d'innocuité de ProQuad® s'est avéré comparable à celui des deux composants vaccinaux.

Les seuls effets indésirables généraux reliés au vaccin qui ont été rapportés à un taux significativement plus élevé chez les personnes ayant reçu ProQuad®, comparativement à celles ayant reçu M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents, étaient la fièvre ( $\geq 38,9$  °C] température orale équivalente ou jugée anormale) [21,5 % vs 14,9 %, respectivement] et une éruption morbilliforme (3,0 % vs 2,1 %, respectivement). Ces deux effets indésirables ont été observés cinq à douze jours après la vaccination. Ils ont été de courte durée, et ils sont disparus sans laisser de séquelles à long terme. Une douleur/sensibilité au point d'injection a été rapportée à un taux significativement inférieur chez les personnes vaccinées avec ProQuad®, comparativement à celles ayant reçu M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents (22,0 % vs 26,7 %, respectivement). Le seul effet indésirable relié au vaccin qui s'est avéré plus fréquent chez les personnes vaccinées avec ProQuad®, comparativement à celles ayant reçu M-M-R® II et VARIVAX®, était une éruption cutanée au point d'injection (2,3 % vs 1,5 %, respectivement).

Le tableau 3 présente la fréquence des effets indésirables au point d'injection et généraux considérés par l'investigateur comme étant liés au vaccin et qui ont été rapportés chez au moins 1 % des enfants ayant participé à ces études cliniques.

**Tableau 3 – Effets indésirables au point d’injection et généraux liés au vaccin et signalés à une fréquence  $\geq 1\%$  de 0 à 42 jours après la vaccination d’enfants âgés de 12 à 23 mois ayant reçu une dose de ProQuad® ou de M-M-R® II et de VARIVAX® administrés conjointement**

	ProQuad® (congelé) N = 4 497 n = 4 424 (%)	M-M-R® II et VARIVAX® N = 2 038 n = 1 997 (%)
<b>Au point d’injection*</b>		
Douleur/sensibilité <sup>†</sup>	22,0	26,7
Érythème <sup>†</sup>	14,4	15,8
Enflure <sup>†</sup>	8,4	9,8
Ecchymose	1,5	2,3
Éruption cutanée	2,3	1,5
<b>Généraux</b>		
Fièvre <sup>†,‡</sup>	21,5	14,9
Irritabilité	6,7	6,7
Éruption morbilliforme <sup>†</sup>	3,0	2,1
Éruption varicelliforme <sup>†</sup>	2,1	2,2
Éruption cutanée (non précisée)	1,6	1,4
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	1,1
Exanthème viral	1,2	1,1
Diarrhée	1,2	1,3
* Effets indésirables au point d’injection liés à la fréquence et survenant après l’administration de l’un ou l’autre des vaccins M-M-R® II et VARIVAX®.		
† Désigne un effet indésirable mentionné sur demande. Les effets indésirables au point d’injection ont été mentionnés sur demande uniquement du jour 0 au jour 4 suivant la vaccination.		
‡ Températures considérées comme élevées ( $\geq 102$ °F, température orale équivalente ou jugée anormale).		
N = nombre de sujets vaccinés.		
n = nombre de sujets qui ont fait l’objet d’un suivi relatif à l’innocuité du vaccin.		

Les effets indésirables au point d’injection et généraux observés chez les personnes vaccinées avec la préparation stable au réfrigérateur de ProQuad® ou la préparation congelée de ProQuad® observés à une fréquence d’au moins 1 % sont présentés au tableau 4.

**Tableau 4 – Effets indésirables au point d’injection et généraux liés au vaccin et signalés à une fréquence  $\geq 1\%$  de 0 à 42 jours après la vaccination d’enfants âgés de 12 à 23 mois ayant reçu une dose de la préparation stable au réfrigérateur de ProQuad® ou de la préparation congelée de ProQuad®**

Effets indésirables	ProQuad® (stable au réfrigérateur) (N = 1 006) (n = 983) %	ProQuad® (congelé) (N = 513) (n = 500) %
	<i>Au point d’injection</i>	
Douleur/sensibilité*	29,6	30,4
Érythème*	17,8	18,0
Enflure*	8,7	9,2
Hémorragie	1,5	1,2

Effets indésirables	ProQuad® (stable au réfrigérateur) (N = 1 006) (n = 983) %	ProQuad® (congelé) (N = 513) (n = 500) %
	<i>Généraux</i>	
Fièvre* <sup>†</sup>	10,6	9,0
Irritabilité	4,9	6,6
Éruption morbilliforme*	4,9	6,0
Éruption varicelliforme*	3,0	1,8
Infection des voies respiratoires supérieures	1,7	1,4
Vomissements	1,4	1,4
Diarrhée	1,3	0,8
Rhinopharyngite	1,2	0,8
Eczéma	1,0	1,2

\* Désigne un effet indésirable mentionné sur demande. Les effets indésirables au point d'injection ont été mentionnés sur demande uniquement du jour 1 au jour 5 suivant la vaccination.

<sup>†</sup> Températures considérées comme élevées ( $\geq 102$  °F, température orale équivalente ou jugée anormale).

N = nombre de sujets vaccinés.

n = nombre de sujets qui ont fait l'objet d'un suivi relatif à l'innocuité du vaccin.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

D'autres effets indésirables peu fréquents (observés chez au moins 1 patient sur 1 000, mais chez moins de 1 patient sur 100) et rares (observés chez au moins 1 patient sur 10 000, mais chez moins de 1 patient sur 1 000) sont énumérés ci-dessous.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Rares : lymphadénopathie

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rares : otalgie

#### Affections gastro-intestinales

Rares : nausées

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquents : asthénie/fatigue, induration ou chaleur au point d'injection, masse/durcissement au point d'injection, malaise

Rares : syndrome pseudo-grippal, décoloration au point d'injection, réaction au point d'injection, douleur/sensibilité

#### Infections et infestations

Peu fréquents : gastro-entérite, infection de l'oreille/otite, otite moyenne, pharyngite, infection virale, éruption cutanée d'origine virale

Rares : amygdalite, varicelle, gastro-entérite virale

#### Lésions, intoxications et complications d'interventions

Rares : contusion

**Affections du système immunitaire**

Rares : allergie/hypersensibilité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquents : anorexie, diminution de l'appétit

**Affections du système nerveux**

Peu fréquents : convulsions fébriles, somnolence

Rares : ataxie, céphalées, léthargie

**Affections oculaires**

Rares : conjonctivite, larmolement, inconfort visuel

**Affections psychiatriques**

Peu fréquents : pleurs, insomnie, troubles du sommeil

Rares : agitation, besoin de réconfort

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquents : toux, congestion nasale, congestion respiratoire, rhinorrhée

Rares : respiration sifflante

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Peu fréquents : dermatite (y compris dermatite de contact et dermatite atopique), érythème, éruption rubéoliforme<sup>†</sup>, urticaire

Rares : toxidermie, exanthème

**Affections vasculaires**

Rares : bouffées vasomotrices

**8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché****Autres effets indésirables**

D'autres effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation de ProQuad<sup>®</sup>, dans les études cliniques et après la commercialisation des composants vaccinaux, soit M-M-R<sup>®</sup> II et VARIVAX<sup>®</sup>, et sont présentés ci-dessous, sans égard au lien de causalité ou à la fréquence.

**Infections et infestations**

Rougeole atypique, cellulite, épидидymite, zona<sup>†</sup>, infection, rougeole, orchite, parotidite, infection respiratoire, infection cutanée, varicelle (souche vaccinale)

**Affections hématologiques et du système lymphatique**

Anémie aplasique, lymphadénite, thrombopénie

**Affections du système immunitaire**

Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et troubles reliés tels angioœdème, œdème du visage et œdème périphérique, anaphylaxie chez les personnes avec ou sans antécédents d'allergie

**Affections psychiatriques**

Apathie

### **Affections du système nerveux**

Encéphalomyélite aiguë disséminée, convulsions afebriles, méningite aseptique (voir ci-dessous), paralysie de Bell, accident vasculaire cérébral, étourdissements, encéphalite<sup>‡</sup> (voir ci-dessous), encéphalopathie (voir ci-dessous), syndrome de Guillain-Barré, hypersomnie, encéphalite postrougeoleuse à inclusions (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), méningite<sup>‡</sup>, paralysie oculaire, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, panencéphalite sclérosante subaiguë (voir ci-dessous), syncope, myélite transverse, tremblements

<sup>‡</sup> Des cas attribuables à la varicelle de type sauvage ou à la souche du virus de la varicelle contenue dans le vaccin ont été signalés après l'administration de VARIVAX® (un vaccin contenant la même souche du virus de la varicelle que ProQuad®) chez des personnes immunodéprimées ou immunocompétentes.

### **Affections oculaires**

Œdème de la paupière, irritation, rétinite nécrosante (rapportée seulement chez des patients immunodéprimés), névrite optique, rétinite, névrite rétrobulbaire

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Surdité nerveuse

### **Affections vasculaires**

Extravasation

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Spasme bronchique, bronchite, pneumonite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), pneumonie, sinusite, éternuements, mal de gorge

### **Affections gastro-intestinales**

Douleur abdominale, hématochézie, ulcère buccal

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Érythème polymorphe, maladie de Schönlein-Henoch, panniculite, prurit, purpura, induration de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, œdème aigu hémorragique du nourrisson

### **Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os**

Arthrite ou arthralgie (habituellement passagère et rarement chronique [voir ci-dessous]), douleur musculo-squelettique, myalgie, enflure

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Réactions au point d'injection (sensation de brûlure ou de picotements de courte durée, hématome, induration, masse, vésicules, réactions papulo-érythémateuses), inflammation, papillite, rigidité

On a rapporté, quoique rarement, des décès de causes variées, et parfois d'origine non déterminée, après l'administration de vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie chez les personnes en bonne santé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les résultats publiés d'une étude de surveillance après la commercialisation du produit menée en Finlande ne font mention d'aucun cas de décès ou de séquelles permanentes chez 1,5 million d'enfants et d'adultes qui ont reçu M-M-R® II de 1982 à 1993.



Une encéphalite ou une encéphalopathie ont été rapportées dans environ un cas sur trois millions de doses administrées du vaccin combiné M-M-R® II contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Selon les données de pharmacovigilance recueillies depuis 1978 au sujet de M-M-R® II, les effets indésirables graves, telles l'encéphalite et l'encéphalopathie, seraient encore rares. Le risque de troubles neurologiques graves à la suite de l'administration du vaccin à virus vivant contre la rougeole est beaucoup moins élevé que celui d'encéphalite et d'encéphalopathie relié à la rougeole causée par le virus de type sauvage (un cas sur mille cas rapportés).

Chez des patients présentant une immunodépression grave vaccinés par inadvertance au moyen du vaccin contenant le virus de la rougeole, on a rapporté une encéphalite postrougeoleuse à inclusions (MIBE), une pneumonite et un décès directement reliés à une infection disséminée par le virus contenu dans le vaccin contre la rougeole (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)); des cas d'oreillons et de rubéole disséminés causés par les virus contenus dans le vaccin ont aussi été rapportés.

Une arthralgie ou une arthrite (généralement de nature passagère et rarement chronique), ou les deux à la fois, et une polyneurite sont des complications courantes de la rubéole causée par le virus de type sauvage; leur fréquence et leur gravité peuvent varier selon l'âge et le sexe du sujet; leur fréquence est la plus élevée chez la femme adulte et la plus faible chez l'enfant avant la puberté. Les réactions articulaires sont généralement peu fréquentes (0 % à 3 %) et de courte durée chez les enfants à la suite de la vaccination. Chez les femmes, la fréquence d'arthrite et d'arthralgie est généralement plus élevée que chez les enfants (12 % à 20 %), et ces affections ont tendance à être plus prononcées et à durer plus longtemps. Ces symptômes peuvent persister pendant des mois et, quoique rarement, pendant des années. Chez les adolescentes, leur fréquence se situerait entre celles observées chez les enfants et chez les femmes. Même chez les femmes plus âgées (35 à 45 ans), ces réactions sont habituellement bien tolérées et nuisent rarement à la poursuite des activités normales.

Des cas d'arthrite chronique ont été associés à la rubéole causée par le virus de type sauvage et ont été reliés à la présence persistante du virus ou de l'antigène viral dans les tissus organiques. On a rarement observé des symptômes articulaires chroniques chez les personnes vaccinées.

On a rapporté des cas de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents de rougeole causée par le virus de type sauvage et à qui l'on avait administré le vaccin contre la rougeole. Certains de ces cas se sont peut-être produits à la suite d'une rougeole non diagnostiquée avant l'âge de un an ou à la suite de l'administration du vaccin contre la rougeole. D'après une évaluation de la quantité de vaccins contre la rougeole distribués aux États-Unis, la proportion des cas de PESS attribuables au vaccin équivaut à environ un cas sur un million de doses distribuées. Cette proportion est très inférieure à celle reliée à la rougeole causée par le virus de type sauvage, soit 6 à 22 cas de PESS sur un million de cas de rougeole. Les résultats d'une étude cas-témoins rétrospective effectuée par les Centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis suggèrent que le vaccin contre la rougeole a contribué à protéger contre la PESS en prévenant la rougeole qui comporte un risque inhérent plus élevé de PESS.

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés à la suite de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Bien qu'un lien de causalité ait été établi entre la méningite aseptique et d'autres vaccins contenant le virus des oreillons, aucune donnée ne permet de relier la souche JERYL LYNN® utilisée dans le vaccin contre les oreillons et la méningite aseptique.

### Étude de surveillance de l'innocuité après la commercialisation du produit

On a évalué l'innocuité de ProQuad® dans le cadre d'une étude d'observation réalisée auprès de 69 237 enfants ayant reçu le vaccin entre l'âge de 12 mois et de 12 ans. Le groupe de comparaison historique comptait 69 237 sujets appariés en fonction de l'âge, du sexe et de la date de vaccination (jour et mois) qui avaient reçu les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® conjointement. Le principal paramètre de l'étude consistait à évaluer la fréquence des convulsions fébriles se manifestant à différents moments après la vaccination chez des enfants âgés de 12 à 60 mois qui n'avaient jamais reçu de vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle et qui n'avaient aucun antécédent d'infection par des souches sauvages de ces virus (N = 31 298 sujets ayant été vaccinés avec ProQuad®, y compris 31 043 sujets âgés de 12 à 23 mois). La fréquence des convulsions fébriles a également été évaluée dans un groupe témoin historique composé d'enfants ayant reçu une première dose des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement (N = 31 298, y compris 31 019 sujets âgés de 12 à 23 mois). Le paramètre secondaire de l'étude consistait à évaluer l'innocuité générale de ProQuad® sur une période de 30 jours suivant la vaccination chez des enfants âgés de 12 mois à 12 ans.

Dans les études précédant l'homologation du vaccin, on a observé une hausse de la fréquence de la fièvre 5 à 12 jours après l'administration de ProQuad® (dose 1), comparativement à l'administration conjointe des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® (dose 1). Dans l'étude d'observation suivant la commercialisation, les résultats de l'analyse principale de l'innocuité ont montré un risque environ deux fois plus élevé de convulsions fébriles dans cette même période de 5 à 12 jours après l'administration de ProQuad® (dose 1). La fréquence des convulsions fébriles 5 à 12 jours après l'administration de ProQuad® (dose 1) [0,70 par 1 000 enfants] était supérieure à celle observée chez les enfants ayant reçu les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement (0,32 par 1 000 enfants) [risque relatif (RR) de 2,20, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,04 à 4,65]. La fréquence des convulsions fébriles 0 à 30 jours après l'administration de ProQuad® (dose 1) [1,41 par 1 000 enfants] était semblable à celle observée chez les enfants ayant reçu les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement (RR de 1,10 [IC à 95 % : 0,72 à 1,69]). Voir le tableau 5. Des analyses portant sur l'innocuité générale ont révélé que les risques de fièvre (RR = 1,89; IC à 95 % : 1,67 à 2,15) et d'éruption cutanée (RR = 1,68; IC à 95 % : 1,07 à 2,64) étaient significativement plus élevés chez les sujets ayant reçu ProQuad® (dose 1) que chez les sujets ayant reçu une première dose des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement. On a comparé tous les événements médicaux ayant entraîné une hospitalisation ou une visite au service des urgences dans le groupe ayant reçu ProQuad® à ceux du groupe de comparaison historique, et aucune autre inquiétude liée à l'innocuité n'a été soulevée avec cette étude.

**Tableau 5 – Cas confirmés de convulsions fébriles entre les jours 5 et 12 et 0 et 30 suivant la vaccination avec ProQuad® (dose 1), comparativement à l'administration conjointe des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® (dose 1) chez des enfants âgés de 12 à 60 mois**

Période	Cohorte ayant reçu ProQuad® (N = 31 298)		Cohorte ayant reçu M-M-R + V (N = 31 298)		Risque relatif (IC à 95 %)
	n	Fréquence par 1 000	n	Fréquence par 1 000	
5 à 12 jours	22	0,70	10	0,32	2,20 (1,04 à 4,65)
0 à 30 jours	44	1,41	40	1,28	1,10 (0,72 à 1,69)

Dans cette étude d'observation suivant la commercialisation, aucun cas de convulsions fébriles n'a été observé au cours des 5 à 12 jours suivant la vaccination chez les 26 455 enfants ayant reçu ProQuad® plutôt qu'une deuxième dose des vaccins M-M-R® II ou VARIVAX® (25 212 en remplacement d'une

deuxième dose des vaccins M-M-R® II et VARIVAX®, 1 056 en remplacement d'une deuxième dose de M-M-R® II et 187 en remplacement d'une deuxième dose de VARIVAX®). De plus, des données détaillées sur l'innocuité générale ont été recueillies auprès des 25 212 enfants ayant reçu ProQuad® en remplacement d'une deuxième dose de M-M-R® II et de VARIVAX®, dont la plupart (95 %) étaient âgés de 4 à 6 ans, et l'analyse de ces données par un comité externe et indépendant de surveillance de l'innocuité n'a soulevé aucun problème spécifique relatif à l'innocuité.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Au moins un mois doit s'écouler entre l'administration d'une dose de M-M-R® II et d'une dose de ProQuad®. Si l'administration d'une deuxième dose de vaccin contenant le virus de la varicelle est nécessaire pour quelque raison que ce soit, un intervalle d'au moins un mois est requis entre les deux doses.

L'administration d'immunoglobulines conjointement avec ProQuad® risque d'affaiblir la réponse immunitaire prévue. Il faut attendre au moins 3 mois avant de procéder à la vaccination après une transfusion sanguine ou l'administration de plasma ou d'immunoglobulines. Cependant, l'intervalle approprié recommandé, entre une transfusion sanguine ou l'administration d'immunoglobulines et la vaccination, varie selon le type de transfusion ou selon l'indication et la dose d'immunoglobulines (p. ex., 5 mois pour les VZIG [immunoglobulines spécifiques contre la varicelle et le zona]).

Après l'immunisation au moyen de ProQuad®, on doit éviter d'administrer des préparations d'immunoglobulines contenant des VZIG pendant un mois, à moins que leur utilité surpasse les effets bénéfiques de la vaccination.

Les personnes vaccinées au moyen de ProQuad® doivent éviter de prendre des salicylates pendant 6 semaines après la vaccination, car des cas de syndrome de Reye ont été rapportés chez des patients infectés par le virus de la varicelle de type sauvage qui avaient pris des salicylates (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Syndrome de Reye](#)).

On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration conjointe avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Études portant sur l'administration avec d'autres vaccins](#)).

Les résultats d'études cliniques indiquent que ProQuad® peut être administré conjointement avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique), le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné), le vaccin antipneumococcique conjugué et le vaccin inactivé contre l'hépatite A.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration conjointe de ProQuad® avec le vaccin inactivé contre la poliomyélite.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont quatre maladies infantiles courantes qui sont causées par les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle, respectivement. Ces maladies peuvent entraîner des complications graves et même la mort. Par exemple, la rougeole peut être reliée à une pneumonie et à une encéphalite, les oreillons peuvent être reliés à une méningite aseptique, à une surdité et à une orchite, la rubéole contractée au cours de la grossesse peut entraîner une rubéole congénitale chez les nourrissons des mères infectées et la varicelle de type sauvage peut être associée à une surinfection bactérienne, à une pneumonie, à une encéphalite et à un syndrome de Reye.

La varicelle, une maladie causée par le virus zona-varicelle (VZV), est très contagieuse chez les enfants, les adolescents et les adultes. La maladie se manifeste généralement par la présence de 300 à 500 lésions maculopapuleuses ou vésiculeuses, ainsi que par de la fièvre (température buccale  $\geq 37,7$  °C) chez une proportion de patients pouvant atteindre 70 %. Au Canada, on estime à environ 350 000 le nombre de cas de varicelle par année, dont 1 871 nécessitent une hospitalisation (cas avec complications). On a rapporté annuellement aux États-Unis entre 1980 et 1994 environ 3,5 millions de cas de varicelle, la plus forte proportion des cas s'observant chez les enfants de cinq à neuf ans. La fréquence annuelle a été de 8,3 % à 9,1 % chez les enfants de un à neuf ans. Le taux de varicelle chez des enfants en bonne santé non immunisés contractée à la suite d'une exposition au virus de type sauvage en milieu familial a été établi à 87 %. La varicelle est généralement une maladie bénigne et spontanément résolutive, mais elle peut aussi, dans certains cas, s'accompagner de complications graves (p. ex., surinfection bactérienne, pneumonie, encéphalite, syndrome de Reye) et même causer la mort. Au Canada, on a signalé 24 décès attribuables à la varicelle en 1994 et 1995.

Chez les enfants, l'infection par le virus zona-varicelle est reliée à un risque 58 fois plus élevé (IC à 95 % de 40 à 85) d'infection invasive par des streptocoques du groupe A (SGA). Chez les enfants qui avaient eu la varicelle peu de temps avant de contracter une infection invasive à SGA, le risque de présenter une fasciite nécrosante était plus élevé (RR : 6,3; IC à 95 % de 1,8 à 22,3).

### 10.1 Mode d'action

ProQuad® est un vaccin combiné à virus vivants atténués renfermant les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. ProQuad® est une préparation stérile lyophilisée qui renferme 1) les composants du vaccin M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck), soit le vaccin à virus vivant contre la rougeole, une souche « suratténuée » du virus de la rougeole dérivée de la souche atténuée Edmonston d'Enders, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet, le vaccin à virus vivant contre les oreillons, préparé à partir de la souche JERYL LYNN® (niveau B) du virus des oreillons, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet et le vaccin à virus vivant contre la rubéole, préparé à partir de la souche atténuée RA 27/3 du virus vivant de la rubéole du Wistar Institute, cultivée dans des fibroblastes diploïdes pulmonaires humains (WI-38); et 2) le vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle (Oka/Merck), soit la souche Oka/Merck du virus zona-varicelle cultivée dans des cellules MRC-5.

#### Efficacité

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de ProQuad®. Cependant, de nombreuses études ont montré l'efficacité de M-M-R® II et de VARIVAX®.

L'efficacité des composants vaccinaux contre la rougeole, les oreillons et la rubéole de ProQuad® a été précédemment établie dans une série d'études contrôlées et menées à double insu sur le terrain avec les vaccins monovalents produits par Merck, qui ont montré un degré élevé d'efficacité protectrice. Dans ces études, la séroconversion suivant la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole s'est traduite par une protection contre ces maladies. ProQuad® entraîne une réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole semblable à celle observée après l'administration de M-M-R® II.

Plus de 518 millions de doses de M-M-R® II ont été distribuées à l'échelle mondiale (entre 1978 et 2007). Aux États-Unis et dans des pays comme la Finlande et la Suède, l'adoption répandue d'un calendrier de vaccination prévoyant deux doses du vaccin a entraîné une réduction supérieure à 99 % de la fréquence de chacune des trois maladies ciblées. La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole a entraîné une réduction significative de la fréquence de ces maladies. Dans les études cliniques regroupées menées avec VARIVAX®, l'efficacité protectrice du vaccin contre toutes les formes de varicelle variait entre 81 % et 100 %. Dans une vaste étude cas-témoins, l'efficacité du vaccin contre toutes les formes de varicelle a été estimée à 85 %, et contre les formes modérées et graves de la maladie, à 97 %. L'efficacité à long terme du vaccin contre toutes les formes de varicelle, sur une période de 10 ans, a été estimée à 94 %. Il a été démontré que des titres d'anticorps antivarielleux d'au moins 5 unités/mL, déterminés selon la méthode gpELISA (dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines, une méthode très sensible qui n'est pas commercialisée), étaient étroitement reliés à une protection à long terme. Des études cliniques ont montré que la vaccination avec ProQuad® entraîne des titres d'anticorps contre le virus de la varicelle d'au moins 5 unités/mL selon la méthode gpELISA, soit des taux comparables à ceux observés après la vaccination avec VARIVAX®.

### **Zona**

Dans une étude clinique, deux cas de zona ont été rapportés chez 2 108 sujets en santé âgés de 12 à 23 mois qui avaient été vaccinés avec ProQuad®, puis suivis pendant un an. Les deux cas étaient sans particularités et aucune séquelle n'a été rapportée.

La fréquence rapportée des cas de zona chez les enfants ayant reçu VARIVAX® ne semble pas dépasser celle qui avait été signalée antérieurement dans une étude menée dans la population générale, auprès d'enfants en bonne santé ayant contracté la varicelle de type sauvage. Dans des études cliniques, douze cas de zona ont été rapportés chez 9 543 enfants âgés de 12 mois à 12 ans ayant été vaccinés au cours d'un suivi de 84 414 personnes-années, ce qui correspond à une fréquence calculée d'au moins 0,14 cas par 1 000 personnes-années. La fréquence rapportée du zona, chez des enfants âgés de plus de 5 ans ainsi que chez des enfants âgés de 5 à 9 ans ayant contracté une infection naturelle, était de 1,1 et de 0,51 par 1 000 personnes-années, respectivement. Les douze cas rapportés après la vaccination avec VARIVAX® étaient d'intensité légère, et aucune séquelle n'a été observée. À l'heure actuelle, on ignore quel est l'effet à long terme de VARIVAX® sur la fréquence du zona.

### **Prophylaxie postexposition**

On ne dispose d'aucune donnée clinique portant sur l'administration de ProQuad® après une exposition à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole et à la varicelle; cependant, l'efficacité prophylactique postexposition du vaccin renfermant le virus de la rougeole et de celui renfermant le virus de la varicelle a été démontrée. La vaccination des personnes non immunes dans les trois jours suivant l'exposition au virus de la rougeole de type sauvage peut fournir une certaine protection. La vaccination des personnes non immunes dans les trois jours suivant l'exposition au virus de la varicelle de type sauvage peut prévenir une infection cliniquement manifeste ou modifier l'évolution de la maladie. De plus, des

données limitées montrent que la vaccination jusqu'à cinq jours après l'exposition au virus de la varicelle peut modifier l'évolution de la maladie.

### **Syndrome de Reye**

La majorité des enfants et des adolescents, qui ont présenté un syndrome de Reye après avoir contracté la varicelle de type sauvage, avaient pris des salicylates. Dans les études cliniques menées avec ProQuad® et avec VARIVAX®, les médecins ont recommandé aux personnes qui recevaient les vaccins de ne pas prendre de salicylates pendant six semaines après la vaccination. Il n'existe aucun compte rendu de syndrome de Reye chez les personnes vaccinées avec ProQuad® ou avec VARIVAX® au cours de ces études.

### **Études portant sur l'administration avec d'autres vaccins**

Dans une étude clinique menée auprès de 1 913 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois, 949 enfants ont reçu ProQuad®, conjointement avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) adsorbé (DCaT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné), à des points d'injection différents. Au cours de la visite initiale, 485 autres sujets en santé ont reçu ProQuad®, puis le vaccin DCaT, le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) administrés conjointement, six semaines plus tard. On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration conjointe du vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) adsorbé (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

ProQuad® peut être administré conjointement avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) à des points d'injection différents. La réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la varicelle, d'*Haemophilus influenzae* de type b et de l'hépatite B ne s'est pas montrée inférieure chez les enfants ayant reçu ProQuad® conjointement avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné), comparativement aux enfants ayant reçu ProQuad® à la visite initiale, puis le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) administrés conjointement, 6 semaines plus tard.

Dans une étude clinique menée auprès de 1 027 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois, 510 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad® et Prevnar\* conjointement, à des points d'injection différents, et 517 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad® et Prevnar\* séparément. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion et les titres d'anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et *S. pneumoniae* des types 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F étaient comparables dans les groupes ayant reçu les vaccins conjointement et séparément, ce qui indique que ProQuad® et Prevnar\* peuvent être administrés conjointement, à des points d'injection différents. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant aux effets indésirables.

Dans une étude clinique menée auprès de 1 800 enfants en santé âgés de 12 à 23 mois, 1 453 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir deux doses de VAQTA®, et 347 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir deux doses de VAQTA® conjointement avec deux doses de ProQuad® à au moins six mois d'intervalle. Les taux d'effets indésirables semblaient inférieurs après l'administration de la deuxième dose des deux vaccins administrés conjointement, comparativement à la première dose. Cependant, comme aucune comparaison statistique formelle n'a été effectuée entre les groupes de traitement ou entre les sujets répartis au hasard et ceux non répartis au hasard, les conclusions doivent être interprétées avec prudence en raison du protocole et des limites de l'étude.

Dans une étude clinique menée auprès de 653 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois, 330 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir VAQTA<sup>®</sup>, ProQuad<sup>®</sup> et Pevnar\* conjointement, et 323 enfants ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad<sup>®</sup> et Pevnar\* conjointement, puis VAQTA<sup>®</sup> six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion et les titres d'anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et *S. pneumoniae* des types 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F étaient comparables entre les deux groupes, ce qui montre que ProQuad<sup>®</sup>, VAQTA<sup>®</sup> et Pevnar\* peuvent être administrés conjointement, à des points d'injection différents.

Le profil d'innocuité de VAQTA<sup>®</sup> administré conjointement avec ProQuad<sup>®</sup> et Pevnar\* (groupe 1) était généralement comparable à celui de ProQuad<sup>®</sup> et de Pevnar\* administrés séparément (groupe 2). Cependant, entre les jours 1 à 14 suivant l'administration de toute dose de VAQTA<sup>®</sup>, la proportion de sujets ayant souffert d'au moins un effet indésirable était inférieure dans le groupe 2, comparativement au groupe 1 (60,1 % vs 70,0 %); un taux inférieur d'effets indésirables généraux (46,5 % vs 61,8 %) et d'effets indésirables généraux reliés aux vaccins (17,8 % vs 37,3 %) a également été observé dans le groupe 2, comparativement au groupe 1. L'effet indésirable général le plus souvent observé était la pyrexie (18,5 % dans le groupe 2 vs 38,2 % dans le groupe 1).

Dans les trois études cliniques susmentionnées qui visaient à évaluer l'administration conjointe de ProQuad<sup>®</sup> et d'autres vaccins pédiatriques, un total de 1 745 enfants âgés de 12 à 23 mois ont reçu deux doses de ProQuad<sup>®</sup>, parmi lesquels 1 661 ont terminé la période de suivi suivant l'administration des deux doses. Les taux d'effets indésirables observés après la deuxième dose de ProQuad<sup>®</sup> étaient généralement comparables ou inférieurs à ceux observés après l'administration de la première dose. Le taux de fièvre était inférieur après la deuxième dose, comparativement à celui observé après la première dose.

## 10.2 Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccin à vecteur viral; code ATC : J07BD54.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Durée de l'effet

La durée de la protection contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle conférée par ProQuad<sup>®</sup> n'est pas connue (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : ProQuad<sup>®</sup> n'a pas été évalué chez les nourrissons de moins de 12 mois. L'administration du vaccin à des nourrissons de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Pour éviter que le vaccin ProQuad<sup>®</sup> ne perde de sa puissance pendant la livraison, il faut le conserver à une température se situant entre -50 °C et +8 °C. L'utilisation de glace sèche peut exposer le vaccin à des températures inférieures à -50 °C.

Avant sa reconstitution, ProQuad<sup>®</sup> doit être entreposé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Le vaccin peut également être conservé au congélateur, à des températures supérieures à -50 °C; s'il est par la suite transféré au réfrigérateur, il peut être congelé de nouveau.

ProQuad® peut être administré pourvu que la période totale (écarts de température cumulatifs) passée à l'extérieur du réfrigérateur (avant la reconstitution, à des températures de 8 °C à 25 °C) ne dépasse pas 14 heures. Toutefois, ces conditions ne sont pas les recommandations d'entreposage.

Protéger le vaccin de la lumière en tout temps, car elle peut inactiver les virus.

Avant la reconstitution, entreposer le flacon de vaccin lyophilisé à une température se situant entre 2 °C et 8 °C ou moins (supérieure à -50 °C). On peut conserver le diluant au réfrigérateur avec le vaccin lyophilisé, ou séparément à la température ambiante.

#### **Solutions reconstituées**

**Afin de maintenir la puissance du vaccin, on ne doit utiliser que le diluant stérile préparé pour les vaccins à virus vivants atténués (eau stérile) de Merck Sharp & Dohme Corp. pour la reconstitution et l'injection.**

Utiliser le vaccin **LE PLUS TÔT POSSIBLE** après sa reconstitution. Conserver le flacon du vaccin reconstitué dans un endroit sombre à la température ambiante. Ne pas congeler le vaccin reconstitué. Utiliser le vaccin **dans les 30 minutes qui suivent sa reconstitution**, sinon le jeter.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

UTILISER LE VACCIN RECONSTITUÉ DANS LES 30 MINUTES SUIVANT SA RECONSTITUTION, SINON LE JETER. NE PAS CONGELER LE VACCIN RECONSTITUÉ.



## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : ProQuad® (vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle)

Ingrédients immunogènes : Chaque dose de 0,5 mL renferme une quantité équivalente à au moins 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> (dose infectant 50 % des cultures cellulaires) du virus de la rougeole, 4,30 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus des oreillons, 3,00 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du virus de la rubéole et au minimum 3,99 log<sub>10</sub> UFP (unités formatrices de plaques) de la souche Oka/Merck du virus de la varicelle.

#### Caractéristiques du produit :

ProQuad® est une préparation stérile lyophilisée renfermant les composants du vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et du vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle (Oka/Merck).

Lorsque le vaccin est reconstitué selon les directives, chaque dose de 0,5 mL contient les éléments suivants :

Virus vivant atténué de la rougeole (souche « suratténuée » Edmonston d'Enders) <sup>1</sup> :	au moins 3,00 log <sub>10</sub> DICC <sub>50</sub> <sup>†</sup>
Virus vivant atténué des oreillons (souche JERYL LYNN® [niveau B]) <sup>2</sup> :	au moins 4,30 log <sub>10</sub> DICC <sub>50</sub>
Virus vivant atténué de la rubéole (souche RA 27/3 du Wistar Institute) <sup>3</sup> :	au moins 3,00 log <sub>10</sub> DICC <sub>50</sub>
Virus vivant atténué de la varicelle (souche Oka/Merck) <sup>4</sup> :	au moins 3,99 log <sub>10</sub> UFP <sup>‡</sup>

<sup>†</sup> Dose infectant 50 % des cultures cellulaires

<sup>‡</sup> Unités formatrices de plaques

<sup>1</sup> Le virus de la rougeole est cultivé dans des cellules d'embryons de poulet.

<sup>2</sup> Le virus des oreillons est cultivé dans des cellules d'embryons de poulet.

<sup>3</sup> Le virus de la rubéole est cultivé dans des fibroblastes diploïdes pulmonaires humains (WI-38).

<sup>4</sup> Le virus de la varicelle est cultivé dans des cellules diploïdes humaines (MRC-5).

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

**Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
009	À insu partiel, avec répartition aléatoire <sup>‡</sup>	ProQuad® et placebo Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : ProQuad® au jour 0 et au jour 90, placebo au jour 0  M-M-R® II et VARIVAX® Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : jour 0	480 au total	14,1 mois
011	À double insu partiel, avec répartition aléatoire <sup>§</sup>	ProQuad® (dose faible, modérée et élevée contre la varicelle) Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : jour 0 et jour 90  M-M-R® II et VARIVAX® Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : jour 0	1 559 au total	12,9 mois
012	À double insu partiel, avec répartition aléatoire	ProQuad® (3 lots vérifiés pour la constance) Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : jour 0  M-M-R® II et VARIVAX® Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée Durée : jour 0	3 928 au total	12,7 mois
013	Au su, avec répartition aléatoire	Groupe 1 Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée (ProQuad®), intramusculaire (Comvax* et Tripedia*) Durée : ProQuad®, Comvax* et Tripedia* au jour 0  Groupe 2 Dose : 0,5 mL Voie d'administration : sous-cutanée (ProQuad®), intramusculaire (Comvax* et Tripedia*) Durée : ProQuad® au jour 0, Comvax* et Tripedia* au jour 42	1 915 au total	12,4 mois

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
		<p>Groupe 3</p> <p>Dose : 0,5 mL</p> <p>Voie d'administration : sous-cutanée (M-M-R® II et VARIVAX®), intramusculaire (Comvax* et Tripedia*)</p> <p>Durée : M-M-R® II et VARIVAX® au jour 0, Comvax* et Tripedia* au jour 42</p>		
014	Double insu, avec répartition aléatoire	<p>Groupe 1</p> <p>Dose : 0,5 mL</p> <p>Voie d'administration : sous-cutanée</p> <p>Durée : ProQuad® et placebo au jour 0</p> <p>Groupe 2</p> <p>Dose : 0,5 mL</p> <p>Voie d'administration : sous-cutanée</p> <p>Durée : M-M-R® II et placebo au jour 0</p> <p>Groupe 3</p> <p>Dose : 0,5 mL</p> <p>Voie d'administration : sous-cutanée</p> <p>Durée : M-M-R® II et VARIVAX® au jour 0</p>	800 au total	4,3 ans
016	ProQuad® congelé vs ProQuad® stable au réfrigérateur Double insu, avec répartition aléatoire	<p>Groupe 1</p> <p>Dose de 0,5 mL : ProQuad® stable au réfrigérateur</p> <p>Groupe 2</p> <p>Dose de 0,5 mL : ProQuad® (congelé)</p> <p>Voie d'administration : sous-cutanée</p> <p>Durée : ProQuad® stable au réfrigérateur et ProQuad® (congelé) au jour 1</p>	1 542 au total	12,8 mois
019	Au su, avec répartition aléatoire	<p>Groupe 1</p> <p>Dose de 0,5 mL : ProQuad® + Pevnar* (4<sup>e</sup> dose) et deuxième dose de ProQuad® au moins 90 jours après la première dose.</p> <p>Groupe 2</p> <p>Dose de 0,5 mL : quatrième dose de Pevnar* au jour 1 et administration de ProQuad® au jour 43. Les sujets du groupe 2 ont reçu une deuxième dose de ProQuad® au moins 90 jours après la première dose.</p> <p>Groupe 3</p> <p>Dose de 0,5 mL : ProQuad® au jour 1 et quatrième dose de Pevnar* au jour 43. Les sujets du groupe 3 ont reçu une deuxième dose de ProQuad® au moins 90 jours après la première dose (jour 91, + 90 jours).</p>	1 027 au total	12,6 mois

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
		<p>Voie d'administration :</p> <p>sous-cutanée : ProQuad®  intra-musculaire : Prevnar*</p> <p>Durée : telle qu'indiquée ci-dessus</p>		
066	Au su, avec répartition aléatoire	<p>Groupe 1</p> <p>Dose de 0,5 mL : première dose de VAQTA® au jour 1 (enfants âgés d'environ 12 à 17 mois), et deuxième dose de VAQTA® au moins 6 mois après la première dose, entre la semaine 24 et la semaine 51 (enfants âgés d'environ 18 à 23 mois) selon l'âge à la visite 1.</p> <p>Groupe 2</p> <p>Dose de 0,5 mL : administration conjointe des doses de VAQTA® + ProQuad® à des points d'injection différents au jour 1 (enfants âgés d'environ 12 à 17 mois), et administration des deuxièmes doses entre les semaines 24 et 51 (enfants âgés d'environ 18 à 23 mois) selon l'âge à la visite 1.</p> <p>Les deux doses de ProQuad® et de VAQTA® ont été administrées à au moins six mois d'intervalle, et avant l'âge de 24 mois.</p> <p>Voie d'administration :</p> <p>sous-cutanée : ProQuad®  intra-musculaire : VAQTA®</p> <p>Durée : telle qu'indiquée ci-dessus</p>	1 800 au total	13,2 mois
067	Au su, avec répartition aléatoire	<p>Dose de 0,5 mL :</p> <p>Groupe 1 : au jour 1, VAQTA® + ProQuad® + Prevnar* ont été administrés conjointement à des points d'injection différents. À la semaine 24, les deuxièmes doses de VAQTA® et de ProQuad® ont été administrées conjointement à des points d'injection différents.</p> <p>Groupe 2 : administration au cours de 4 visites distinctes de l'étude. Au jour 1, ProQuad® + Prevnar* ont été administrés conjointement à des points d'injection différents. À la semaine 6, seul VAQTA® a été administré. À la semaine 30, la deuxième dose de VAQTA® a été administrée. À la semaine 34, la deuxième dose de ProQuad® a été administrée.</p> <p>Voie d'administration :</p> <p>sous-cutanée : ProQuad®  intra-musculaire : VAQTA® et Prevnar*</p> <p>Durée : telle qu'indiquée ci-dessus</p>	653 au total	12,4 mois
<p>‡ L'insu n'était maintenu que pour la première dose.</p>				

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
<sup>5</sup> Les sujets ignoraient quelle préparation de ProQuad® ils recevaient.				

## 14.2 Résultats des études

### Immunogénicité

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée chez des enfants âgés de 12 à 23 mois n'ayant pas d'antécédents cliniques de rougeole, d'oreillons, de rubéole et de varicelle qui ont participé à cinq études cliniques avec répartition aléatoire. Dans une de ces études, l'immunogénicité de la préparation stable au réfrigérateur (préparation actuelle) de ProQuad® s'est révélée semblable à celle du vaccin congelé (préparation antérieure). Les quatre autres études cliniques ont également montré que la préparation antérieure de ProQuad® était comparable aux composants vaccinaux individuels du vaccin (M-M-R® II et VARIVAX®), lesquels sont actuellement utilisés, dans certains pays, pour la vaccination systématique.

### Immunogénicité chez des enfants âgés de 12 à 23 mois après l'administration d'une dose unique

Dans quatre études cliniques avec répartition aléatoire, 5 446 enfants en santé âgés de 12 à 23 mois ont reçu ProQuad®, et 2 038 enfants ont reçu les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents. Les sujets admis dans chacune de ces études n'avaient pas d'antécédents cliniques de varicelle, de rougeole, d'oreillons et de rubéole, n'avaient pas été exposés à ces maladies récemment et n'avaient pas reçu de vaccin contre ces maladies. Les enfants étaient exclus de l'étude s'ils présentaient un déficit immunitaire ou des antécédents de réaction allergique aux composants d'un vaccin. Sauf dans une étude (voir Administration de ProQuad® conjointement avec le vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DcAT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) ci-dessous), l'administration concomitante d'autres vaccins n'était pas permise pendant la participation à ces études. Après l'administration de la première dose de ProQuad®, la répartition des sujets des études en fonction de la race était la suivante : 66,3 % de sujets de race blanche, 12,7 % de sujets d'origine afro-américaine, 9,9 % de sujets d'origine hispanique, 6,7 % de sujets d'origine asiatique/des îles du Pacifique, 4,2 % de sujets d'une autre race et 0,2 % de sujets d'origine amérindienne. Après l'administration de la première dose de ProQuad®, la répartition des sujets des études en fonction du sexe était la suivante : 52,6 % de sujets de sexe masculin et 47,4 % de sujets de sexe féminin. Le tableau 7 présente un sommaire des résultats regroupés sur l'immunogénicité observés six semaines après l'administration d'une dose unique de ProQuad® ou des vaccins M-M-R® II et VARIVAX®. Ces résultats étaient comparables aux taux de réponse immunitaire observés après l'administration conjointe de doses uniques des vaccins M-M-R® II et VARIVAX® à des points d'injection différents (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de risques relative aux taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole était supérieure à -5,0 points de pourcentage, et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de risques relative aux taux de séroconversion à l'égard de la varicelle était supérieure à -15 [une étude] ou à -10,0 [trois études] points de pourcentage).

**Tableau 7 – Sommaire des résultats regroupés sur l'immunogénicité six semaines après l'administration d'une dose unique de ProQuad® ( $\geq 3,97 \log_{10}$  UFP du virus de la varicelle) ou de M-M-R® II et de VARIVAX® (population évaluable selon le protocole)**

Groupe	Antigène	n	Taux de réponse observé (IC à 95 %)	TMG observés (IC à 95 %)
ProQuad® (N = 5 446 <sup>†</sup> )	Varicelle	4 381	91,2 % (90,3 % à 92,0 %)	15,5 (15,0 à 15,9)
	Rougeole	4 733	97,4 % (96,9 % à 97,9 %)	3 124,9 (3 038,9 à 3 213,3)

Groupe	Antigène	n	Taux de réponse observé (IC à 95 %)	TMG observés (IC à 95 %)
	Oreillons (seuil de la DO) <sup>†</sup>	973	98,8 % (97,9 % à 99,4 %)	105,3 (98,0 à 113,1)
	Oreillons (dosage immunoenzymatique [ELISA] de la souche sauvage) <sup>‡</sup>	3 735	95,8 % (95,1 % à 96,4 %)	93,1 (90,2 à 96,0)
	Rubéole	4 773	98,5 % (98,1 % à 98,8 %)	91,8 (89,6 à 94,1)
<b>M-M-R® II + VARIVAX® (N = 2 038<sup>†</sup>)</b>	Varicelle	1 417	94,1 % (92,8 % à 95,3 %)	16,6 (15,9 à 17,4)
	Rougeole	1 516	98,2 % (97,4 % à 98,8 %)	2 239,6 (2 138,3 à 2 345,6)
	Oreillons (seuil de la DO) <sup>†</sup>	501	99,4 % (98,3 % à 99,9 %)	87,5 (79,7 à 96,0)
	Oreillons (dosage immunoenzymatique [ELISA] de la souche sauvage) <sup>‡</sup>	1 017	98,0 % (97,0 % à 98,8 %)	90,8 (86,2 à 95,7)
	Rubéole	1 528	98,5 % (97,7 % à 99,0 %)	102,2 (97,8 à 106,7)

<sup>†</sup> Inclut ProQuad® + placebo, suivi de ProQuad® (visite 1) [étude 009], ProQuad® à dose modérée et élevée (visite 1) [étude 011], ProQuad® (lots 1, 2 et 3) [étude 012], groupes avec administration conjointe et séparée des vaccins (étude 013).

<sup>‡</sup> La réponse humorale à l'égard des oreillons a été évaluée dans les études 009 et 011 par un dosage immunoenzymatique (ELISA) de la souche contenue dans le vaccin et, dans les études 012 et 013, par un dosage immunoenzymatique (ELISA) de la souche de type sauvage. Dans le premier cas, le seuil de séropositivité reposait sur la densité optique du dosage. Dans l'autre cas, le seuil de séropositivité correspondait à 10 unités ELISA d'anticorps contre les oreillons.

n = nombre de sujets évaluable selon le protocole pour l'état sérologique.  
IC = intervalle de confiance.  
TMG = titres moyens géométriques.  
ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique.  
UFP = unités formatrices de plaques.  
DO = densité optique.

L'immunogénicité de la préparation stable au réfrigérateur de ProQuad® (N = 1 006) a été comparée à celle de la préparation congelée de ProQuad® (N = 513) pendant 42 jours après la vaccination chez des enfants âgés de 12 à 23 mois. Le tableau 8 présente les résultats de l'analyse statistique concernant la non-infériorité des taux de réponse humorale et des TMG à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle observés six semaines après la vaccination. L'immunogénicité de la préparation stable au réfrigérateur et celle de la préparation congelée de ProQuad® se sont avérées similaires.

**Tableau 8 – Analyse statistique concernant la non-infériorité des taux de réponse humorale et des TMG à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et du VZV six semaines après la vaccination avec la préparation stable au réfrigérateur de ProQuad®, comparativement à la préparation congelée de ProQuad®, chez des patients initialement séronégatifs pour les virus de la rougeole, des oreillons ou de la rubéole, ou présentant un titre d'anticorps contre le VZV initial inférieur à 1,25 unité gpELISA/mL, chez des enfants âgés de 12 à 23 mois (analyse selon le protocole)**

Dosage	Paramètre	ProQuad® (stable au réfrigérateur) [N = 1 006]		ProQuad® (congelé) [N = 513]		Différence de risques (points de pourcentage) <sup>†,‡</sup> / Différence (ordre de grandeur) (IC à 95 %)
		n	Réponse estimée <sup>†</sup>	n	Réponse estimée <sup>†</sup>	
Rougeole	% ≥ 255 mUI/mL	879	99,1 %	452	98,5 %	0,6 (-0,5 à 2,3)
	TMG		2 412,2		2 409,3	1,0 (0,9 à 1,1)
Oreillons	% ≥ 10 unités d'anticorps	883	97,7 %	447	98,0 %	-0,3 (-1,8 à 1,6)
	TMG		118,7		116,8	1,0 (0,9 à 1,1)
Rubéole	% ≥ 10 UI/mL	908	99,6 %	464	99,6 %	-0,0 (-0,8 à 1,2)

	TMG		97,1		93,5	1,0 (1,0 à 1,1)
Varicelle	% ≥ 5 unités gpELISA/mL	839	90,1 %	430	88,8 %	1,3 (-2,2 à 5,1)
	TMG		12,3		11,8	1,0 (0,9 à 1,1)

<sup>†</sup> Les réponses estimées et leurs différences de risques/ordres de grandeur reposaient sur un modèle d'analyse statistique ajusté selon les différents centres de l'étude.

<sup>‡</sup> (ProQuad® [stable au réfrigérateur] – ProQuad® [congelé]).

<sup>§</sup> (ProQuad® [stable au réfrigérateur]/ProQuad® [congelé]).

La non-infériorité des taux de réponse était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence de risques était supérieure à -5 points de pourcentage pour les taux de réponse à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, et supérieure à -10 points de pourcentage pour le taux de réponse à l'égard du VZV (c.-à-d., excluait une réduction égale ou supérieure au critère prédéterminé de 5 ou de 10 points de pourcentage). Cela démontrait que la différence de risques était significativement inférieure à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de 5 ou de 10 points de pourcentage, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025. La non-infériorité des TMG était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour l'ordre de grandeur était supérieure à 0,67 (c.-à-d., excluait une réduction d'au moins 1,5 fois). Cela démontrait que l'ordre de grandeur était significativement inférieur à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente d'au moins 1,5 fois, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025.

N = nombre de sujets vaccinés dans chacun des groupes de traitement.

n = nombre de sujets présentant des titres d'anticorps contre la rougeole inférieurs à 255 mUI/mL, des titres d'anticorps contre les oreillons inférieurs à 10 unités d'anticorps ELISA, des titres d'anticorps contre la rubéole inférieurs à 10 UI/mL ou des titres d'anticorps contre le VZV inférieurs à 1,25 unité gpELISA/mL au départ, l'état sérologique suivant la vaccination ayant été pris en compte dans l'analyse selon le protocole.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique.

gpELISA (*glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines.

IC = intervalle de confiance.

VZV = virus zona-varicelle.

### Immunogénicité chez des enfants âgés de 15 à 31 mois après une deuxième dose de ProQuad®

Dans deux des études cliniques avec répartition aléatoire décrites ci-dessus, un sous-groupe (N = 1 035) de patients faisant partie des 5 446 enfants ayant reçu une dose unique de ProQuad® a reçu une deuxième dose de ProQuad® environ 3 à 9 mois après la première dose. Les enfants ne pouvaient recevoir une deuxième dose de ProQuad® s'ils avaient été exposés récemment à la varicelle, à la rougeole, aux oreillons ou à la rubéole, ou s'ils avaient contracté une de ces maladies, avant l'administration de la deuxième dose. Les enfants n'ont reçu aucun autre vaccin administré conjointement. Dans ces études, la répartition selon la race après une deuxième dose de ProQuad® était la suivante : 67,3 % de sujets de race blanche, 14,3 % de sujets d'origine afro-américaine, 8,3 % de sujets d'origine hispanique, 5,4 % de sujets d'origine asiatique/des îles du Pacifique, 4,4 % de sujets d'une autre origine, 0,2 % de sujets d'origine amérindienne et 0,10 % sujets métis. La répartition des sujets de ces études selon le sexe, après l'administration de la deuxième dose de ProQuad®, était la suivante : 50,4 % de sujets de sexe masculin et 49,6 % de sujets de sexe féminin. Le tableau 9 présente un sommaire des réponses humorales observées après la deuxième dose de ProQuad®. Les résultats de cette étude montrent que l'administration de deux doses de ProQuad® à au moins trois mois d'intervalle a entraîné une réponse humorale positive aux quatre antigènes chez plus de 98 % des sujets. Les titres moyens géométriques (TMG) observés après la deuxième dose de ProQuad® étaient environ 2 fois plus élevés à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, et environ 41 fois plus élevés à l'égard de la varicelle.

**Tableau 9 – Sommaire de la réponse humorale après une première et une deuxième dose de ProQuad® chez des sujets âgés de moins de trois ans ayant reçu ProQuad® renfermant au moins  $\geq 3,97 \text{ Log}_{10} \text{ UFP}^{\dagger}$  du virus de la varicelle**

Antigène	Seuil de séropositivité/ Critère de réponse	Dose 1 N = 1 097			Dose 2 N = 1 097		
		n	Taux de réponse observé (IC à 95 %)	TMG observés (IC à 95 %)	n	Taux de réponse observé (IC à 95 %)	TMG observés (IC à 95 %)
Rougeole	$\geq 120 \text{ mUI/mL}^{\ddagger}$	915	98,1 % (97,0 à 98,9 %)	2 956,8 (2 786,3 à 3 137,7)	915	99,5 % (98,7 à 99,8 %)	5 958,0 (5 518,9 à 6 432,1)
	$\geq 255 \text{ mUI/mL}$	943	97,8 % (96,6 à 98,6 %)	2 966,0 (2 793,4 à 3 149,2)	943	99,4 % (98,6 à 99,8 %)	5 919,3 (5 486,2 à 6 386,6)
Oreillons	$\geq$ seuil de la DO (unités d'anticorps ELISA)	920	98,7 % (97,7 à 99,3 %)	106,7 (99,1 à 114,8)	920	99,9 % (99,4 à 100 %)	253,1 (237,9 à 269,2)
Rubéole	$\geq 10 \text{ UI/mL}$	937	97,7 % (96,5 à 98,5 %)	91,1 (85,9 à 96,6)	937	98,3 % (97,2 à 99,0 %)	158,8 (149,1 à 169,2)
Varicelle	$< 1,25$ à $\geq 5$ unités gpELISA	864	86,6 % (84,1 à 88,8 %)	11,6 (10,9 à 12,3)	864	99,4 % (98,7 à 99,8 %)	477,5 (437,8 à 520,7)
	$\geq$ seuil de la DO (unités gpELISA)	695	87,2 % (84,5 à 89,6 %)	11,6 (10,9 à 12,4)	695	99,4 % (98,5 à 99,8 %)	478,7 (434,8 à 527,1)

<sup>†</sup> Inclut les groupes de traitement suivants : ProQuad® + Placebo suivi de ProQuad® (visite 1) [étude 009] et ProQuad® (dose modérée et élevée) [étude 011].

<sup>‡</sup> Les échantillons prélevés pendant les études 009 et 011 ont fait l'objet d'un dosage immunoenzymatique (ELISA) traditionnel, avec lequel les titres d'anticorps étaient mesurés en unités ELISA du virus de la rougeole. Pour convertir les titres présentés sous forme d'unités ELISA en mUI/mL, les valeurs obtenues dans ces deux études ont été divisées par 0,1025. Le titre le plus faible évaluable après la vaccination était de 207,5 mUI/mL. Le taux de réponse à l'égard de la rougeole évalué à l'aide de la méthode traditionnelle correspond au pourcentage de sujets présentant au départ des résultats négatifs au dosage des anticorps contre la rougeole, tel que défini par le seuil de densité optique, et un titre d'anticorps contre la rougeole d'au moins 207,5 mUI/mL après la vaccination.

Les échantillons prélevés pendant les études 009 et 011 ont fait l'objet d'un dosage immunoenzymatique (ELISA) traditionnel, avec lequel les titres d'anticorps étaient mesurés en unités ELISA du virus de la rubéole. Pour convertir les titres présentés sous forme d'unités ELISA en UI/mL, les valeurs obtenues dans ces deux études ont été divisées par 1,28.

ProQuad® (dose modérée) = ProQuad® renfermant 3,97 log<sub>10</sub> UFP du virus de la varicelle.

ProQuad® (dose élevée) = ProQuad® renfermant 4,25 log<sub>10</sub> UFP du virus de la varicelle.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique.

gpELISA (*glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines.

N = nombre de sujets vaccinés au départ.

n = nombre de sujets évaluables selon le protocole après l'administration de la première et de la deuxième dose, et respectant le seuil de séropositivité prédéterminé avant la vaccination.

IC = intervalle de confiance.

TMG = titres moyens géométriques.

UFP = unités formatrices de plaques.

Immunogénicité chez des enfants âgés de 4 à 6 ans ayant reçu une première dose de ProQuad® après une primovaccination avec M-M-R® II et VARIVAX®



Dans une étude clinique, 799 enfants en santé âgés de 4 à 6 ans ayant reçu M-M-R® II et VARIVAX® au moins un mois avant leur admission à l'étude ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad® et un placebo (N = 399), M-M-R® II et un placebo administrés conjointement à des points d'injection différents (N = 205) ou M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents (N = 195). Les enfants étaient admissibles s'ils avaient déjà reçu une dose de M-M-R® II et de VARIVAX®, administrés conjointement ou séparément, à l'âge de 12 mois ou plus. Les enfants étaient exclus de l'étude s'ils avaient été récemment exposés à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole ou à la varicelle, s'ils présentaient un déficit immunitaire ou s'ils avaient des antécédents d'allergie aux composants d'un vaccin. L'administration conjointe de vaccins n'était pas permise pendant l'étude (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) pour connaître les renseignements relatifs à l'origine ethnique et au sexe).

Le tableau 10 présente un sommaire des réponses humorales à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle observées six semaines après la vaccination chez les sujets ayant déjà été vaccinés avec M-M-R® II et VARIVAX®. D'après les résultats de cette étude, une première dose de ProQuad® après une primovaccination avec M-M-R® II et VARIVAX® a entraîné une réponse humorale positive à l'égard des quatre antigènes chez plus de 98 % des sujets. Après la vaccination, les TMG observés chez les sujets ayant reçu ProQuad® étaient comparables à ceux observés après une deuxième dose de M-M-R® II et de VARIVAX® administrés conjointement à des points d'injection différents (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % relative à l'ordre de grandeur des TMG pour la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle excluait 0,5). De plus, les TMG pour la rougeole, les oreillons et la rubéole étaient comparables à ceux observés après une deuxième dose de M-M-R® II administrée conjointement avec le placebo (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % relative à l'ordre de grandeur entre les TMG pour la rougeole, les oreillons et la rubéole excluait 0,5).

**Tableau 10 – Sommaire des réponses humorales à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle observées six semaines après la vaccination chez des sujets âgés de 4 à 6 ans ayant déjà reçu M-M-R® II et VARIVAX® (population évaluable selon le protocole)**

Numéro du groupe (description)	n	TMG (IC à 95 %)	Taux de séropositivité (IC à 95 %)	% d'augmentation ≥ 4 fois des titres (IC à 95 %)	Augmentation de la moyenne géométrique (IC à 95 %)
Groupe 1 (N = 399) [ProQuad® + placebo]	367	1 985,9 (1 817,6 à 2 169,9)	100 % (99,0 % à 100 %)	4,9 % (2,9 % à 7,6 %)	1,21 (1,13 à 1,30)
Groupe 2 (N = 205) [M-M-R® II + placebo]	185	2 046,9 (1 815,2 à 2 308,2)	100 % (98,0 % à 100 %)	4,3 % (1,9 % à 8,3 %)	1,28 (1,17 à 1,40)
Groupe 3 (N = 195) [M-M-R® II + VARIVAX®]	171	2 084,3 (1 852,3 à 2 345,5)	99,4 % (96,8 % à 100 %)	4,7 % (2,0 % à 9,0 %)	1,31 (1,17 à 1,46)
<b>Oreillons<sup>‡</sup></b>					
Groupe 1 (N = 399) [ProQuad® + placebo]	367	206,0 (188,2 à 225,4)	99,5 % (98,0 % à 99,9 %)	27,2 % (22,8 % à 32,1 %)	2,43 (2,19 à 2,69)
Groupe 2 (N = 205) [M-M-R® II + placebo]	185	308,5 (269,6 à 352,9)	100 % (98,0 % à 100 %)	41,1 % (33,9 % à 48,5 %)	3,69 (3,14 à 4,32)
Groupe 3 (N = 195) [M-M-R® II + VARIVAX®]	171	295,9 (262,5 à 333,5)	100 % (97,9 % à 100 %)	41,5 % (34,0 % à 49,3 %)	3,36 (2,84 à 3,97)

Numéro du groupe (description)	n	TMG (IC à 95 %)	Taux de séropositivité (IC à 95 %)	% d'augmentation ≥ 4 fois des titres (IC à 95 %)	Augmentation de la moyenne géométrique (IC à 95 %)
<b>Rubéole<sup>§</sup></b>					
Groupe 1 (N = 399) [ProQuad <sup>®</sup> + placebo]	367	217,3 (200,1 à 236,0)	100 % (99,0 % à 100 %)	32,7 % (27,9 % à 37,8 %)	3,00 (2,72 à 3,31)
Groupe 2 (N = 205) [M-M-R <sup>®</sup> II + placebo]	185	174,0 (157,3 à 192,6)	100 % (98,0 % à 100 %)	31,9 % (25,2 % à 39,1 %)	2,81 (2,41 à 3,27)
Groupe 3 (N = 195) [M-M-R <sup>®</sup> II + VARIVAX <sup>®</sup> ]	171	154,1 (138,9 à 170,9)	99,4 % (96,8 % à 100 %)	26,9 % (20,4 % à 34,2 %)	2,47 (2,17 à 2,81)
<b>Varicelle*</b>					
Groupe 1 (N = 399) [ProQuad <sup>®</sup> + placebo]	367	322,2 (278,9 à 372,2)	98,9 % (97,2 % à 99,7 %)	80,7 (76,2 % à 84,6 %)	12,43 (10,63 à 14,53)
Groupe 2 (N = 205) [M-M-R <sup>®</sup> II + placebo]	185	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Groupe 3 (N = 195) [M-M-R <sup>®</sup> II + VARIVAX <sup>®</sup> ]	171	209,3 (171,2 à 255,9)	99,4 % (96,8 % à 100 %)	71,9 % (64,6 % à 78,5 %)	8,50 (6,69 à 10,81)
<p><sup>†</sup> Les TMG pour la rougeole sont rapportés en mUI/mL; la séropositivité correspond à des titres ≥ 120 mUI/mL.</p> <p><sup>‡</sup> Les TMG pour les oreillons sont rapportés en unités d'anticorps contre les oreillons/mL; la séropositivité correspond à des titres ≥ 10 unités d'anticorps/mL.</p> <p><sup>§</sup> Les titres d'anticorps contre la rubéole présentés selon les unités de mesure traditionnelles ont été convertis pour correspondre aux titres en unités modifiés. L'état sérologique à l'égard de la rubéole a été déterminé après la conversion en UI/mL : la séropositivité correspond à des titres ≥ 10 UI/mL.</p> <p>* Les TMG pour la varicelle sont rapportés en unités gpELISA/mL; le taux de séropositivité est rapporté par le pourcentage de sujets présentant des titres d'anticorps ≥ 5 unités gpELISA/mL après la vaccination. Les pourcentages sont calculés comme le nombre de sujets ayant répondu au critère, divisé par le nombre de sujets inclus dans l'analyse selon le protocole.</p> <p>gpELISA (<i>glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay</i>) = dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines.  ELISA (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>) = dosage immunoenzymatique.  IC = intervalle de confiance.  TMG = titres moyens géométriques.  S.O. = sans objet.  N = nombre de sujets vaccinés.  n = nombre de sujets inclus dans l'analyse selon le protocole.</p>					

### Immunogénicité après l'administration conjointe avec d'autres vaccins

#### ProQuad<sup>®</sup> administré avec le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent et/ou VAQTA<sup>®</sup>

Dans une étude clinique, 1 027 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad<sup>®</sup> conjointement avec le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (N = 510) administrés à des points d'injection différents, ou ProQuad<sup>®</sup> et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent administrés séparément (N = 517) lors de visites différentes à la clinique (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES** pour connaître les renseignements relatifs à l'origine ethnique et le sexe). Le tableau 11 présente les résultats de l'analyse statistique concernant la non-infériorité des taux de réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle six semaines après la vaccination. Dans la population évaluable selon le protocole, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole n'étaient pas inférieurs chez les enfants ayant reçu ProQuad<sup>®</sup> et le

vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent administrés conjointement, comparativement à ceux observés chez les enfants ayant reçu les vaccins séparément. Chez les enfants présentant des titres initiaux d'anticorps contre la varicelle inférieurs à 1,25 unité gpELISA/mL, les taux de séroprotection contre la varicelle ne se sont pas montrés inférieurs lors d'une comparaison des taux observés après l'administration conjointe et séparée des vaccins six semaines après la vaccination. Le tableau 12 présente les résultats de l'analyse statistique de non-infériorité pour les TMG des sérotypes de *S. pneumoniae* six semaines après la vaccination. Les titres moyens géométriques pour *S. pneumoniae* des types 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F ne se sont pas montrés inférieurs dans une comparaison des titres d'anticorps observés dans les groupes recevant les vaccins conjointement ou séparément six semaines après la vaccination.

**Tableau 11 – Analyse statistique de non-infériorité des taux de réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle observés six semaines après la vaccination chez des sujets initialement séronégatifs pour la rougeole, les oreillons, la rubéole ou présentant des titres initiaux d'anticorps contre la varicelle inférieurs à 1,25 unité gpELISA, dans le groupe de traitement recevant ProQuad® + VPC-7\* et dans le groupe témoin recevant ProQuad®, suivi du VPC-7 (analyse selon le protocole)**

Paramètre du dosage	ProQuad® + VPC-7 (N = 510)		ProQuad® suivi du VPC-7 (N = 259)		Différence (points de pourcentage) <sup>a,b</sup> (IC à 95 %)
	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	
Rougeole % ≥ 255 mUI/mL	406	97,3 %	204	99,5 %	-2,2 (-4,6 à 0,2)
Oreillons % ≥ 10 unités d'anticorps/mL	403	96,6 %	208	98,6 %	-1,9 (-4,5 à 1,0)
Rubéole % ≥ 10 UI/mL	377	98,7 %	195	97,9 %	0,9 (-1,3 à 4,1)
Varicelle % ≥ 5 unités gpELISA/mL	379	92,5 %	192	87,9 %	4,5 (-0,4 à 10,4)

\* VPC-7 = vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. La séronégativité était définie par un titre initial d'anticorps contre la rougeole inférieur à 255 mUI/mL, par un titre initial d'anticorps contre les oreillons inférieur à 10 unités d'anticorps ELISA/mL et par un titre initial d'anticorps contre la rubéole inférieur à 10 UI/mL.

<sup>a</sup> Les réponses estimées et leurs différences reposaient sur les modèles d'analyse statistique ajustés selon les différents centres de l'étude.

<sup>b</sup> ProQuad® + VPC-7 – ProQuad® suivi de VPC-7.

La non-infériorité des taux de réponse était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence de risques était supérieure à -10 points de pourcentage (c.-à-d., excluait une diminution égale ou supérieure au critère prédéterminé de 10 points de pourcentage). Cela démontrait que la différence de risques était significativement inférieure à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de 10 points de pourcentage, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025.

N = nombre de sujets vaccinés dans chacun des groupes de traitement.

n = nombre de sujets présentant un titre d'anticorps contre la rougeole inférieur à 255 mUI/mL, un titre d'anticorps contre les oreillons inférieur à 10 unités d'anticorps ELISA/mL, un titre d'anticorps contre la rubéole inférieur à 10 UI/mL ou un titre d'anticorps contre la varicelle inférieur à 1,25 unité gpELISA/mL au début de l'étude, l'état sérologique après la vaccination étant inclus dans l'analyse selon le protocole.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique.

gpELISA (*glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay*) = dosage immunoenzymatique utilisant des glycoprotéines.

IC = intervalle de confiance.

**Tableau 12 – Analyse statistique de non-infériorité des TMG des sérotypes de *S. pneumoniae* observés six semaines après la vaccination dans le groupe de traitement recevant ProQuad® + VPC-7\* et dans le groupe témoin recevant le VPC-7 suivi de ProQuad® (analyse selon le protocole)**

Sérototype	Paramètre	Groupe 1 ProQuad® + VPC-7 (N = 510)		Groupe 2 VPC-7 suivi de ProQuad® (N = 258)		Différence (ordre de grandeur) <sup>b*</sup> (IC à 95 %)
		n	Réponse estimée <sup>a</sup>	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	
4	TMG	410	1,5	193	1,3	1,2 (1,0 à 1,4)
6B	TMG	410	8,9	192	8,4	1,1 (0,9 à 1,2)
9V	TMG	409	2,9	193	2,5	1,2 (1,0 à 1,3)
14	TMG	408	6,5	193	5,7	1,1 (1,0 à 1,3)
18C	TMG	408	2,3	193	2,0	1,2 (1,0 à 1,3)
19F	TMG	408	3,5	192	3,1	1,1 (1,0 à 1,3)
23F	TMG	413	4,1	197	3,7	1,1 (1,0 à 1,3)

\* VPC-7 = vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent.

<sup>a</sup> Les réponses estimées et leurs différences (ordres de grandeur) reposaient sur les modèles d'analyse statistique ajustés selon les différents centres de l'étude et les titres d'anticorps avant la vaccination.

<sup>b</sup> ProQuad® + VPC-7/VPC-7 suivi de ProQuad®.

La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour l'ordre de grandeur était supérieure à 0,5 (c.-à-d., excluait une réduction de 2 fois ou plus). Cela démontrait que l'ordre de grandeur était significativement inférieur à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de deux fois, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025.

N = nombre de sujets vaccinés dans chacun des groupes de traitement.

n = nombre de sujets inclus dans l'analyse selon le protocole pour le sérotipe donné.

TMG = titres moyens géométriques.

IC = intervalle de confiance.

Dans une étude clinique, 653 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois ont été répartis au hasard pour recevoir VAQTA®, ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent administrés conjointement (N = 330) ou ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent administrés conjointement suivi de l'administration de VAQTA® six semaines plus tard (N = 323) [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) pour obtenir les renseignements relatifs à l'origine ethnique et au sexe]. Le tableau 13 présente les résultats de l'analyse statistique concernant la non-infériorité des taux de réponse humorale à l'égard de la varicelle six semaines après la vaccination parmi les sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. En ce qui concerne le composant contre la varicelle de ProQuad®, la proportion de sujets dont les titres d'anticorps initiaux étaient inférieurs à 1,25 unité gpELISA/mL qui présentaient des titres d'au moins 5 unités gpELISA/mL six semaines après la première dose de ProQuad® n'était pas inférieure lorsque ProQuad® était administré avec VAQTA® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent, ou lorsque ProQuad® était administré avec le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent seul. Le tableau 14 présente les résultats de l'analyse statistique concernant la non-infériorité des taux de séropositivité à l'égard de l'anticorps contre l'hépatite A quatre semaines après l'administration de la deuxième dose de VAQTA® parmi les sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. Le taux de séropositivité à l'égard de l'hépatite A quatre semaines après l'administration d'une deuxième dose de VAQTA® conjointement avec ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (défini comme le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps d'au moins 10 mUI/mL) s'est avéré non inférieur au taux de séropositivité observé lorsque VAQTA® n'était pas administré conjointement avec ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. Le tableau 15 présente les résultats de l'analyse statistique concernant la non-infériorité des TMG des sérotypes de *S. pneumoniae* six semaines après la vaccination

parmi les sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. De plus, les TMG de *S. pneumoniae* des types 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F observés six semaines après l'administration du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent conjointement avec ProQuad® et VAQTA® se sont avérés non inférieurs, comparativement aux TMG observés dans le groupe ayant reçu le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent avec ProQuad® seul. Dans une étude clinique réalisée antérieurement auprès de 617 enfants en santé, les données montraient que les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole observés six semaines après la vaccination chez les sujets ayant reçu M-M-R® II et VAQTA® conjointement (N = 309) étaient non inférieurs à ceux observés dans le groupe témoin historique.

**Tableau 13 – Analyse statistique de non-infériorité des taux de réponse humorale à l'égard de la varicelle observés six semaines après la vaccination chez des sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le VPC-7\* (ensemble d'analyse selon le protocole)**

Paramètre	Groupe 1 : VAQTA® administré conjointement avec ProQuad® + VPC-7 (N = 330)		Groupe 2 : VAQTA® administré séparément de ProQuad® + VPC-7 (N = 323)		Différence <sup>a</sup> (points de pourcentage) : groupe 1 – groupe 2 (IC à 95 %)
	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	
% ≥ 5 unités gpELISA/mL <sup>b</sup>	225 <sup>c</sup>	93,2 %	232 <sup>c</sup>	98,3 %	-5,1 (-9,3 à -1,4)

\* VPC-7 = vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent  
N = nombre de sujets admis/répartis au hasard; n = nombre de sujets inclus dans l'analyse selon le protocole pour la varicelle; IC = intervalle de confiance.  
<sup>a</sup> Les réponses estimées et leurs différences reposaient sur le modèle d'analyse statistique ajusté selon les centres regroupés de l'étude.  
<sup>b</sup> Six semaines après la dose 1.  
<sup>c</sup> État sérologique initial inférieur à 1,25 unité gpELISA/mL.  
La similarité (non-infériorité) était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence de risques excluait une diminution d'au moins 10 points de pourcentage (limite inférieure supérieure à -10,0). Cela démontrait que la différence de risques était significativement supérieure à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de -10 points de pourcentage, à la valeur α unilatérale de 0,025.

**Tableau 14 – Analyse statistique de non-infériorité des taux de séropositivité à l'égard de l'hépatite A observés quatre semaines après la deuxième dose de VAQTA® chez des sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le VPC-7\* (ensemble de l'analyse selon le protocole)**

Paramètre	Groupe 1 : VAQTA® administré conjointement avec ProQuad® + VPC-7 (N = 330)		Groupe 2 : VAQTA® administré séparément de ProQuad® + VPC-7 (N = 323)		Différence <sup>a</sup> (points de pourcentage) : groupe 1 – groupe 2 (IC à 95 %)
	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	
% ≥ 10 mUI/mL <sup>b</sup>	182 <sup>c</sup>	100,0 %	159 <sup>c</sup>	99,3 %	0,7 (-1,4 à 3,8)

\* VPC-7 = vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent.  
IC = intervalle de confiance; N = nombre de sujets admis/répartis au hasard; n = nombre de sujets inclus dans l'analyse selon le protocole pour l'hépatite A.  
<sup>a</sup> Les réponses estimées et leurs différences reposaient sur le modèle d'analyse statistique ajusté selon les centres regroupés de l'étude.  
<sup>b</sup> Quatre semaines après l'administration des deux doses de VAQTA®.  
<sup>c</sup> Sans égard à l'état sérologique initial.  
La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence de risques était supérieure à -10 points de pourcentage (c.-à-d., excluait une diminution d'au moins 10 points de pourcentage) [limite inférieure supérieure à -10,0]. Cela démontrait que la différence de risques était

significativement supérieure à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de -10 points de pourcentage, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025.

**Tableau 15 – Analyse statistique de non-infériorité des titres moyens géométriques (TMG) pour les sérotypes de *S. pneumoniae* observés six semaines après la vaccination chez des sujets ayant reçu VAQTA® conjointement, ou non, avec ProQuad® et le VPC-7\* (ensemble d’analyse selon le protocole)**

Sérotype	Groupe 1 : VAQTA® administré conjointement avec ProQuad® + VPC-7 (N = 330)		Groupe 2 : VAQTA® administré séparément de ProQuad® + VPC-7 (N = 323)		Différence <sup>a</sup> (ordre de grandeur) (IC à 95 %)
	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	n	Réponse estimée <sup>a</sup>	
4	246	1,9	247	1,7	1,1 (0,9 à 1,3)
6B	246	9,9	246	9,9	1,0 (0,8 à 1,2)
9V	247	3,7	247	4,2	0,9 (0,8 à 1,0)
14	248	7,8	247	7,6	1,0 (0,9 à 1,2)
18C	247	2,9	247	2,7	1,1 (0,9 à 1,3)
19F	248	4,0	248	3,8	1,1 (0,9 à 1,2)
23F	247	5,1	247	4,4	1,1 (1,0 à 1,3)

\* VPC-7 = vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent.

IC = intervalle de confiance; TMG = titres moyens géométriques; N = nombre de sujets admis/répartis au hasard; n = nombre de sujets admis dans l’analyse selon le protocole pour les sérotypes de *S. pneumoniae*.

<sup>a</sup> Les réponses estimées et leurs différences (ordres de grandeur) reposaient sur les modèles d’analyse statistique ajustés selon les centres regroupés de l’étude et le titre avant la vaccination.

La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l’intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour l’ordre de grandeur était supérieure à 0,5 (c.-à-d., excluait une réduction de 2 fois et plus). Cela démontrait que l’ordre de grandeur était significativement inférieur à la réduction prédéterminée et cliniquement pertinente de deux fois, à la valeur  $\alpha$  unilatérale de 0,025.

Administration de ProQuad® conjointement avec le vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DcAT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l’hépatite B (ADN recombiné)

Dans une étude clinique, 1 913 enfants en santé âgés de 12 à 15 mois ont été répartis au hasard pour recevoir ProQuad® conjointement avec le vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DcAT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l’hépatite B (ADN recombiné) à des points d’injection différents (N = 949), ProQuad® à la visite initiale suivi du vaccin DcAT, du vaccin conjugué contre *Haemophilus* de type b et du vaccin contre l’hépatite B (ADN recombiné) administrés conjointement, six semaines plus tard (N = 485), ou les vaccins M-M-R® II et VARIVAX® administrés conjointement à des points d’injection différents (N = 479) à la première visite (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES** pour obtenir les renseignements relatifs à l’origine ethnique et au sexe). Environ six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion et les titres d’anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le PRP et l’hépatite B étaient comparables dans les deux groupes ayant reçu ProQuad®, ce qui montre que ProQuad®, le vaccin conjugué contre *Haemophilus* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l’hépatite B (ADN recombiné) peuvent être administrés conjointement, à des points d’injection différents (voir le tableau 16 ci-dessous). Les taux de réponse à l’égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la varicelle, d’*Haemophilus influenzae* de type b et de l’hépatite B n’étaient pas inférieurs chez les enfants ayant reçu ProQuad® conjointement avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre

l'hépatite B (ADN recombiné), comparativement à ceux ayant reçu ProQuad® à la visite initiale, puis le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique) et le vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) administrés conjointement, six semaines plus tard. On ne dispose pas de données suffisantes pour appuyer l'administration conjointe du vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (données non présentées).

**Tableau 16 – Sommaire de la comparaison de la réponse immunitaire à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la varicelle, d'*Haemophilus influenzae* de type b et de l'hépatite B après l'administration de ProQuad®, du vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (complexe protéique méningococcique), du vaccin contre l'hépatite B (ADN recombiné) et du vaccin DCaT administrés conjointement, comparativement à l'administration de ProQuad® et de ces vaccins séparément**

Antigène vaccinal	Paramètre	Groupe recevant les vaccins conjointement	Groupe recevant les vaccins séparément	Différence de risques (IC à 95 %)	Critère de non-infériorité
		N = 949	N = 485		
		Réponse	Réponse		
Rougeole	% ≥ 120 mUI/mL	97,8 %	98,7 %	-0,9 (-2,3 à 0,6)	LI > -5,0
Oreillons	% ≥ 10 unités d'anticorps ELISA/mL	95,4 %	95,1 %	0,3 (-1,7 à 2,6)	LI > -5,0
Rubéole	% ≥ 10 UI/mL	98,6 %	99,3 %	-0,7 (-1,8 à 0,5)	LI > -5,0
Varicelle	% ≥ 5 unités gpELISA/mL	89,6 %	90,8 %	-1,2 (-4,1 à 2,0)	LI > -10,0
HiB-PRP	% ≥ 1,0 mcg/mL	94,6 %	96,5 %	-1,9 (-4,1 à 0,8)	LI > -10,0
Hép. B	% ≥ 10 mUI/mL	95,9 %	98,8 %	-2,8 (-4,8 à -0,8)	LI > 10,0

HiB-PRP = *Haemophilus influenzae* de type b, polyribosyl phosphate; Hép. B = hépatite B; LI = limite inférieure, limite pour la comparaison de la non-infériorité.

### Persistance de la réponse humorale

La persistance des anticorps un an après la vaccination a été évaluée dans un sous-groupe de 2 107 sujets ayant participé à une étude clinique. Le taux de persistance des anticorps observé après un an chez les sujets ayant reçu ProQuad® était de 98,9 % (1 722/1 741) pour la rougeole, de 96,7 % (1 676/1 733) pour les oreillons, de 99,6 % (1 796/1 804) pour la rubéole et de 97,5 % (1 512/1 550) pour la varicelle (≥ 5 unités gpELISA/mL).

L'expérience avec M-M-R® II montre que l'on peut toujours déceler des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 11 à 13 ans après la primovaccination chez la plupart des sujets. Dans des études cliniques menées auprès de sujets en santé ayant reçu une dose de VARIVAX®, on pouvait toujours déceler des anticorps contre la varicelle chez la plupart des sujets évalués jusqu'à 10 ans après la vaccination.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Cancérogénicité :** Aucune étude n'a été effectuée en vue d'évaluer le pouvoir cancérogène de ProQuad®.

**Génotoxicité** : Aucune étude n'a été effectuée en vue d'évaluer le pouvoir génotoxique de ProQuad®.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : Aucune étude n'a été menée à ce jour pour évaluer l'effet de ProQuad® sur la fertilité. On ne sait pas non plus si ProQuad® comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.



## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## ProQuad®

### Vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir le vaccin **ProQuad®**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ProQuad®**.

#### Pour quoi utilise-t-on ProQuad®?

ProQuad® est un vaccin à virus vivants atténués injectable visant à prévenir la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

#### Comment ProQuad® agit-il?

Le médecin vous a recommandé ou a administré ProQuad® pour protéger votre enfant contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Le vaccin peut être administré aux enfants âgés de 12 mois à 12 ans.

La **rougeole** est une maladie grave qui est très facilement transmise d'une personne à l'autre. Elle cause une forte fièvre, de la toux et une éruption cutanée, et dure de 1 à 2 semaines. Un enfant sur 10 qui contracte la rougeole présentera aussi une infection de l'oreille ou une pneumonie. Dans de rares occasions, la rougeole cause aussi une infection du cerveau pouvant entraîner des convulsions, une perte de l'audition, un retard mental et même la mort. Chez les bébés et les adultes, la rougeole est souvent beaucoup plus grave, dure plus longtemps et est plus susceptible de causer le décès que chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents.

Les **oreillons** sont une infection qui est facilement transmise d'une personne à l'autre. Cette maladie cause de la fièvre, des maux de tête et un gonflement douloureux des glandes situées sous les mâchoires (glandes salivaires). Elle peut parfois être très grave et dure généralement quelques jours. Environ une personne sur 10 qui contracte les oreillons présentera aussi une inflammation légère des membranes autour du cerveau et de la moelle épinière (méningite). Environ un adolescent ou un homme adulte sur 4 qui contractent les oreillons présentera un gonflement douloureux des testicules pendant quelques jours (ceci n'affecte généralement pas la capacité d'avoir des enfants). Chez les adolescents et les adultes, en particulier les personnes du sexe masculin, les oreillons sont souvent plus graves et durent plus longtemps que chez les enfants.

La **rubéole** est généralement une maladie bénigne causant une fièvre légère, un gonflement des glandes situées au niveau du cou, une douleur et un gonflement dans les articulations et une éruption cutanée qui dure peu de temps. Cette maladie peut cependant être très dangereuse si une femme enceinte la contracte, car le bébé peut être mort-né ou présenter une maladie cardiaque, être aveugle ou sourd ou avoir des problèmes d'apprentissage.

La **varicelle** est une maladie infectieuse qui est facilement transmise d'une personne à l'autre. Elle survient la plupart du temps chez les enfants âgés de 5 à 9 ans. Elle se transmet principalement par voie aérienne, soit par les éternuements ou la toux. Les symptômes de la varicelle comprennent des maux de tête légers, une fièvre modérée et un malaise général. Ces symptômes sont souvent suivis d'une éruption cutanée qui se caractérise par de petites taches rouges, accompagnées d'une démangeaison, apparaissant sur la poitrine, l'estomac ou le dos, mais qui peut également être observée partout sur le corps. Il est possible de ne compter que quelques taches ou amas de taches, mais des centaines de taches peuvent apparaître au cours des 3 à 5 jours suivants. Les taches se transforment ensuite en vésicules claires et remplies d'un liquide qui, par la suite, deviendront troubles, se briseront, sécheront, formeront une croûte, puis guériront, habituellement sur une période de 5 à 20 jours. Les infections cutanées d'origine bactérienne sont la complication la plus fréquente de la varicelle. D'autres complications moins fréquentes, mais très graves, sont la pneumonie, l'inflammation du cerveau (encéphalite), le syndrome de Reye (inflammation du foie associée à une altération de la conscience) et la mort. Les adolescents et les adultes sont les plus susceptibles d'être touchés par une forme grave de la maladie ainsi que par des complications graves. Depuis la commercialisation d'un vaccin contre la varicelle en 1995, on a observé une réduction significative des cas de varicelle, ainsi que des complications de la maladie.

### **Quels sont les ingrédients de ProQuad®?**

Ingrédients médicinaux :

L'ingrédient médicinal est un vaccin à virus vivants atténués injectable visant à prévenir la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Ingrédients non médicinaux :

ProQuad® renferme les ingrédients inactifs suivants : albumine humaine, gélatine et néomycine à l'état de traces. Avertissez le médecin si votre enfant a déjà présenté une réaction allergique à ces ingrédients.

*Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie du vaccin.*

### **ProQuad® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

- ProQuad® est offert sous forme de poudre lyophilisée pour injection.
- ProQuad® est offert en boîte de 10 flacons à dose unique du vaccin lyophilisé et une boîte distincte contenant un flacon de diluant.

### **Ne pas utiliser ProQuad® si :**

La personne qui reçoit le vaccin :

- est allergique à l'un des composants du vaccin (y compris la néomycine et la gélatine);
- est atteinte de troubles sanguins ou de tout type de cancer qui affaiblit le système immunitaire (autres qu'un traitement substitutif au moyen de corticostéroïdes);
- reçoit un traitement au moyen de médicaments qui affectent le système immunitaire (autres qu'un traitement substitutif au moyen de corticostéroïdes);
- présente un déficit immunitaire relié à une maladie (notamment le sida) ou à un traitement;
- est atteinte d'une tuberculose évolutive non traitée;

- fait de la fièvre à une température > 38,5 °C (> 101,3 °F); cependant, une faible fièvre ne constitue pas une raison pour retarder la vaccination;
- est enceinte (de plus, les patientes doivent éviter de devenir enceintes dans les trois mois suivant la vaccination).

**Consultez votre professionnel de la santé avant que le vaccin ProQuad® soit administré à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du vaccin.**

**Mentionnez-lui tous les problèmes de santé que votre enfant pourrait avoir, notamment :**

- s'il a des allergies (en particulier à la néomycine);
- s'il a des antécédents de convulsions ou de lésion au cerveau;
- s'il a un faible nombre de plaquettes sanguines;
- s'il a reçu une transfusion sanguine ou une dose de globulines sériques humaines au cours des 5 derniers mois;
- si un membre de sa famille a un système immunitaire affaibli.

Dans de rares circonstances, il est possible de contracter la varicelle, et d'en développer une forme grave, auprès d'une personne ayant été vaccinée au moyen de ProQuad®. Cela peut se produire chez les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre la varicelle ou qui n'ont jamais eu cette maladie ainsi que chez les personnes appartenant à l'un des groupes suivants :

- personnes dont le système immunitaire est affaibli;
- femmes enceintes qui n'ont jamais eu la varicelle;
- nouveau-nés dont la mère n'a jamais eu la varicelle.

Dans la mesure du possible, les personnes ayant reçu ProQuad® doivent tenter d'éviter tout contact étroit avec des personnes appartenant à l'un des groupes précédents pendant une période allant jusqu'à six semaines suivant la vaccination. Informez votre médecin si vous prévoyez qu'une personne appartenant à l'un de ces groupes sera en contact étroit avec la personne qui sera vaccinée.

#### Femmes enceintes

- ProQuad® ne doit pas être administré à une femme enceinte. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter de devenir enceintes dans les trois mois qui suivent la vaccination.

#### Femmes qui allaitent

- Avisez le médecin si la personne vaccinée allaite ou envisage d'allaiter. Votre médecin décidera si ProQuad® doit être administré.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec ProQuad® :**

- Avisez le médecin si votre enfant a reçu un vaccin récemment ou si un vaccin doit lui être administré dans un proche avenir. Le médecin décidera quand ProQuad® pourra être administré. Au moins un mois doit s'écouler entre une dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et

l'administration de ProQuad®. Si une deuxième dose de vaccin contre la varicelle est nécessaire, peu importe la raison, au moins un mois doit s'écouler entre l'administration des doses.

- Le médecin pourrait retarder la vaccination de trois mois ou plus après une transfusion de sang ou de plasma ou après l'administration d'immunoglobulines (IG) humaines normales ou d'immunoglobulines varicelle-zona (VZIG).
- Tout test à la tuberculine doit être effectué avant, conjointement avec ou quatre à six semaines après l'administration de ProQuad®.
- L'emploi de salicylates (par exemple, acide acétylsalicylique ou aspirine) doit être évité pendant six semaines après l'administration de ProQuad®, car leur utilisation pendant une infection naturelle par le virus de la varicelle a été associée à un syndrome de Reye (voir Comment ProQuad® agit-il?).

### **Comment prendre ProQuad® :**

ProQuad® vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

### **Dose habituelle :**

ProQuad® est administré par voie sous-cutanée aux enfants âgés de 12 mois à 12 ans. Si une deuxième dose d'un vaccin contenant le virus de la rougeole est nécessaire, ProQuad® peut être administré pour remplacer cette dose. Le moment et le nombre d'injections appropriés seront établis par votre médecin en fonction des recommandations officielles appropriées.

Pour de plus amples renseignements, consultez votre médecin.

### **Surdosage :**

Des cas de surdosage avec ProQuad® ont été signalés, quoique rarement, et le profil des effets indésirables observés en pareil cas était comparable à celui obtenu avec la dose recommandée du vaccin.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une trop grande quantité de ProQuad®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ProQuad®?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez le vaccin ProQuad®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici les effets indésirables le plus souvent observés avec ProQuad® : réactions au point d'injection, y compris douleur/sensibilité, rougeur, enflure ou ecchymose, fièvre (38,9 °C ou plus), irritabilité, éruption cutanée (y compris une éruption morbilliforme, une éruption varicelliforme, un exanthème viral et une éruption cutanée au point d'injection), infection des voies respiratoires supérieures, vomissements et diarrhée.

D'autres effets indésirables moins courants ont été rapportés après l'administration de ProQuad®, dont certains étaient graves. Voici certains de ces effets indésirables : réactions allergiques (urticaire); convulsions accompagnées de fièvre; toux et déséquilibre pendant la marche.

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec l'emploi d'au moins un des vaccins suivants : ProQuad®, M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck) et les composants monovalents de M-M-R® II ou VARIVAX® (vaccin à virus vivant atténué [Oka/Merck]). Voici certains de ces effets indésirables : tendance aux ecchymoses plus élevée que la normale, taches plates, rouges ou violacées, sous la peau, de la grosseur d'une tête d'épingle, extrême pâleur, saignement ou ecchymose inhabituels sous la peau, gonflement des testicules, picotements de la peau, zona (herpès zoster)<sup>†</sup>, inflammation du cerveau et de la moelle épinière (encéphalite<sup>†</sup>), inflammation des membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière (méningite<sup>†</sup>), troubles cutanés sévères, infection cutanée, AVC, convulsions sans fièvre, douleur ou enflure aux articulations (pouvant être de nature passagère ou chronique), inflammation des poumons (pneumonie/pneumonite) et varicelle.

<sup>†</sup> Des cas causés par le virus de la varicelle contracté de façon naturelle ou par le vaccin peuvent survenir après l'administration de VARIVAX® chez des personnes en bonne santé ou des personnes dont le système immunitaire est affaibli.

Le médecin possède une liste plus complète des effets indésirables de ProQuad® et des composants vaccinaux de ProQuad® (M-M-R® II et VARIVAX®).

Informez immédiatement votre médecin si votre enfant présente l'un ou l'autre de ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel. Si le symptôme persiste ou s'aggrave, consultez un médecin.

#### **Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins**

**Pour le grand public :** Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Merck Canada Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

**Pour les professionnels de la santé :** Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

#### **Entreposage :**

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

**Pour en savoir plus sur ProQuad® :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2022-10-13

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

\* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2013, 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.