

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

M-M-R® II

(vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck)

Poudre lyophilisée pour injection
0,5 mL pour injection intramusculaire et sous-cutanée

Vaccin pour une immunisation active

Code ATC : J07BD52

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
1996-12-12

Date de révision :
2024-12-03

Numéro de contrôle de la présentation : 282235

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2024-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2024-12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	2024-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2024-10

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (âgés de moins de 1 an)	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliment	20

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
14.2	Résultats de l'étude	22
14.3	Immunogénicité (Autres résultats)	26
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) est indiqué pour une vaccination simultanée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole dès l'âge de 12 mois (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants (âgés de moins de 1 an)

- Nous ne disposons d'aucune donnée clinique sur l'innocuité et l'efficacité de M-M-R® II chez les enfants de moins de 1 an. L'administration du vaccin aux enfants de moins de 12 mois n'est pas recommandée.

1.2 Personnes âgées

- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Pour d'autres considérations relatives au vaccin, consulter le Guide canadien d'immunisation¹.

2 CONTRE-INDICATIONS

M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck) ne doit pas être administré chez les :

- Personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine. Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Femmes enceintes. Si l'on doit vacciner des femmes en âge de concevoir, celles-ci devraient éviter une grossesse au cours du mois qui suit la vaccination (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1. Femmes enceintes](#)).
- On a noté des modifications histologiques semblables à celles observées au cours de la rubéole contractée durant la grossesse. On a également retrouvé le virus de la rubéole dans la caduque utérine après avoir vacciné des femmes enceintes avec le vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Ces vaccins peuvent donc constituer un risque pour le fœtus.
- Personnes souffrant de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes à la néomycine. Une dose de vaccin reconstitué renferme environ 25 mcg de néomycine.
- Personnes atteintes de toute maladie des voies respiratoires accompagnée de fièvre ou toute autre infection évolutive accompagnée de fièvre.
- Personnes atteintes d'une tuberculose évolutive non traitée.
- Personnes recevant un traitement ayant un effet immunosuppresseur, telles l'administration d'adrénocorticotrophine (ACTH), de corticostéroïdes, d'alcoylants ou d'antimétabolites et la radiothérapie. Cette contre-indication ne s'applique pas aux patients qui reçoivent des corticostéroïdes comme traitement de substitution, pour la maladie d'Addison, par exemple.
- Personnes atteintes de dyscrasie sanguine, leucémie, lymphome, quelle qu'en soit la nature, ou autres néoplasies malignes touchant la moelle osseuse ou le système lymphatique.

¹ [Vaccins contre la rougeole : Guide canadien d'immunisation – Canada.ca](#)

- Personnes souffrant d'un 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), 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 et ayant reçu par inadvertance le vaccin contenant le virus de la rougeole. M-M-R® II est recommandé chez les porteurs asymptomatiques du VIH. Par ailleurs, l'administration de M-M-R® II n'est généralement pas recommandée chez les personnes présentant une infection symptomatique par le VIH, car on ne dispose pas encore de données sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez ces patients. Dans le cas d'une exposition confirmée au virus de la rougeole, on doit administrer de l'immunoglobuline (Ig) contre la rougeole dans les six jours, que la personne ait été vaccinée ou non, bien que l'on ne soit pas certain de l'efficacité des immunoglobulines dans la prophylaxie de la rougeole chez des personnes infectées par le VIH.
- Personnes ayant des antécédents familiaux de déficit immunitaire congénital ou héréditaire, tant que la compétence immunitaire du receveur n'a pas été démontrée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de M-M-R® II est la même pour tous les sujets.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la vaccination et pour aider à maîtriser les éclosions de rougeole et d'oreillons, veuillez consulter les documents du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)¹.

Administration chez les adolescentes et les femmes adultes non enceintes : La vaccination des adolescentes et des femmes adultes non immunes en âge de procréer et non enceintes, au moyen du vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole, est indiquée à condition de prendre certaines précautions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Étant donné l'importance de la protection contre la rubéole dans ce groupe d'âge particulier, tout programme d'immunisation contre la rubéole devrait comprendre les mesures suivantes : demander aux femmes si elles sont enceintes, exclure celles qui le sont et expliquer aux autres les risques théoriques de la vaccination. La vaccination des jeunes femmes pubères non immunes confère une protection contre la rubéole susceptible d'être contractée au cours de la grossesse, ce qui prévient en même temps les risques d'infection pour le fœtus et les malformations congénitales consécutives.

On doit conseiller aux femmes en âge de concevoir d'éviter une grossesse au cours du mois qui suit la vaccination et leur expliquer les raisons de cette mesure préventive.

On recommande, lorsque c'est possible, de déterminer la sensibilité au virus de la rubéole au moyen d'un test sérologique pratiqué avant la vaccination. En raison toutefois du coût élevé d'un tel test et de son manque de précision, la vaccination des femmes dont la grossesse n'a pas été confirmée et qui n'ont jamais été vaccinées peut être effectuée sans examen sérologique préalable. Lorsque l'immunité est mise en évidence par la présence d'anticorps contre la rubéole à un titre de 1:8 ou plus (réaction d'inhibition de l'hémagglutination), la vaccination n'est pas nécessaire. Les cas de malformations congénitales représentent jusqu'à 7 % de toutes les naissances vivantes. L'apparition fortuite de

malformations après la vaccination peut donner lieu à une interprétation erronée de leur cause, notamment si l'on ignore l'existence d'une immunité antérieure chez la personne vaccinée.

Les patientes pubères doivent être informées de la survenue fréquente d'arthralgie et peut-être aussi d'arthrite, ou des deux à la fois, 2 à 4 semaines après la vaccination; ces réactions sont, en règle générale, spontanément résolutive (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Administration au cours du post-partum : La période du post-partum est souvent propice à la vaccination des femmes non immunes contre le virus de la rubéole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

4.3 Reconstitution

Avant la reconstitution :

Vérifier l'aspect du contenu de chaque flacon. Le vaccin doit former une masse compacte de poudre jaune pâle au fond du flacon.

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.

Aspirer d'abord tout le diluant (0,7 mL) dans la seringue qui servira à la reconstitution. Injecter le contenu de la seringue dans le flacon de vaccin lyophilisé; agiter le flacon pour bien mélanger le vaccin. Aspirer ensuite tout le contenu du flacon dans une seringue et injecter le vaccin reconstitué par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par dose
Dose unique	Tout le diluant (0,7 mL)	0,5 mL	Rougeole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}$ Oreillons : $\geq 5\ 000\ \text{DICC}_{50}$ Rubéole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}$

4.4 Administration

RÉSERVÉ À LA VOIE INTRAMUSCULAIRE OU SOUS-CUTANÉE

Après avoir bien nettoyé le point d'injection, administrer le volume total du vaccin reconstitué contenu dans le flacon à dose unique (environ 0,5 mL) par voie intramusculaire ou sous-cutanée, de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter M-M-R® II par voie intravasculaire. Ne pas administrer d'immunoglobulines (Ig) en même temps que M-M-R® II.

IMPORTANT : Pour chaque injection et chaque reconstitution du vaccin (ou pour les deux à la fois), on doit utiliser une seringue stérile ne renfermant pas d'agent de conservation, d'antiseptique ni de détergent, ces substances pouvant inactiver le vaccin à virus vivants. On recommande d'utiliser une aiguille de calibre 25, de 15 mm de longueur.

Avant l'administration :

Examiner attentivement le vaccin reconstitué afin de déceler toute décoloration ou toute présence de particules. Le vaccin reconstitué est de couleur **jaune clair**. Si la dissolution n'est pas complète après deux minutes, ne pas utiliser le vaccin et retourner le flacon contre remboursement.

Il est essentiel d'utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque sujet afin de prévenir la transmission d'une personne à une autre du virus de l'hépatite B ou de tout autre agent infectieux.

Utiliser le vaccin LE PLUS TÔT POSSIBLE après sa reconstitution. Conserver le flacon du vaccin reconstitué dans un endroit sombre à une température de 2 °C à 8 °C. Utiliser le vaccin dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution, sinon le jeter.

5 SURDOSAGE

Des cas d'administration d'une dose de M-M-R® II supérieure à la dose recommandée ont été rapportés, quoique rarement, et le profil des effets indésirables de ces cas était comparable à celui observé lors de l'administration de la dose recommandée de M-M-R® II.

Pour traiter une surdose de vaccin 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
Intramusculaire ou sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection Dose d'environ 0,5 mL après reconstitution Rougeole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}^*$ Oreillons : $\geq 5\ 000\ \text{DICC}_{50}$ Rubéole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}$ * Dose infectant 50 % des cultures cellulaires	Bicarbonate de sodium / Eau pour injection / Gélatine hydrolysée / Milieu 199 avec sels de Hank / Milieu MEM (<i>Minimum Essential Medium</i>), Eagle / Monohydrate de glutamate monosodique / Néomycine / Phosphate de potassium dibasique (anhydre) / Phosphate de potassium monobasique / Phosphate de sodium dibasique (anhydre) / Phosphate de sodium monobasique / Rouge de phénol / Sorbitol / Sucrose Résidus résultant du processus de fabrication : sérum de veau foetal / albumine humaine recombinée

Formes posologiques :

M-M-R® II (vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck) est une préparation stérile lyophilisée ayant l'aspect d'une masse compacte de poudre jaune pâle au fond du flacon à dose unique.

Le diluant (DILUANT STÉRILE pour les vaccins à virus vivants, atténués de Merck Sharp & Dohme LLC) est une préparation claire, incolore, fournie séparément dans un flacon à dose unique.

Le vaccin reconstitué est de couleur jaune clair.

Le vaccin ne contient aucun agent de conservation.

Le diluant est de l'eau stérile pour injection.

Emballage

Le vaccin M-M-R® II est présenté dans un flacon de verre à dose unique de type I de 3 mL. Chaque flacon contient une dose de vaccin lyophilisé (environ 0,5 mL après la reconstitution selon les recommandations).

Le diluant (0,7 mL) est présenté séparément dans un flacon de verre à dose unique de type I de 3 mL.

Le dispositif de fermeture des contenants de vaccin et de diluant ne contient pas de latex.

Le vaccin M-M-R® II et le diluant sont offerts en boîtes de 10 flacons à dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Administrer M-M-R® II par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Ne pas injecter par voie intravasculaire. Des réactions allergiques sévères, y compris une réaction anaphylactique, peuvent survenir après l'administration de M-M-R® II (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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 M-M-R® II 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 5 à 12 jours après la vaccination (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les enfants et les jeunes adultes qui présentent une infection confirmée par le VIH, mais qui ne sont pas immunodéprimés peuvent recevoir le vaccin. Toutefois, il faut suivre de près les sujets infectés par le VIH qui reçoivent le vaccin pour déceler l'apparition de maladies contre lesquelles ce vaccin protège, car l'immunisation peut se révéler moins efficace chez ces personnes que chez les sujets non infectés par le VIH (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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 soit contagieux pour les personnes non immunes en contact avec les personnes vaccinées. Par conséquent, bien que la transmission du virus 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 Femmes qui allaitent](#)).

On n'a signalé aucun cas de transmission des virus vivants atténués de la rougeole ou des oreillons, de personnes vaccinées à des sujets non immuns.

Bien qu'il existe un risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ou de sa variante (vMCJ), aucun cas de MCJ, de vMCJ ou de maladies virales reliées à l'utilisation d'albumine dans le vaccin n'a été rapporté.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, l'administration de M-M-R® II ne confèrera pas nécessairement une protection chez 100 % des sujets recevant le vaccin.

Hématologique

Thrombopénie

La vaccination risque d'aggraver une thrombopénie existante. En outre, les personnes qui ont présenté une thrombopénie après la première dose de M-M-R® II (ou d'un des composants du vaccin) 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 du vaccin dans de tels cas (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Immunitaire

Immunité et hypersensibilité

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 anaphylactoïdes 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.

Selon le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : « L'anaphylaxie après l'administration du vaccin antirougeoleux est un phénomène rare. Il a été signalé tant chez des gens qui avaient une hypersensibilité anaphylactique aux œufs que chez des personnes n'ayant pas d'antécédents d'allergie aux œufs. Dans certains de ces cas, c'est une hypersensibilité à la gélatine qui est responsable de la réaction anaphylactique. On a également avancé l'hypothèse d'une allergie à d'autres composants du vaccin, comme la néomycine, mais cette hypothèse n'a jamais été démontrée.

La quantité minimale de protéines d'œuf contenue dans le vaccin RRO semble insuffisante pour causer une réaction allergique chez les personnes allergiques aux œufs. »

« Selon plusieurs études, le vaccin RRO a été administré sans incident à des personnes allergiques aux œufs et à des sujets ayant obtenu une réaction positive aux tests cutanés de réaction au RRO, alors que d'autres ont signalé des manifestations indésirables occasionnelles malgré le recours au test cutané et à la vaccination à doses progressives. L'utilisation des tests cutanés de réaction au RRO chez les personnes allergiques aux œufs n'est donc plus recommandée. »

« Compte tenu des données cumulatives attestant de l'innocuité du vaccin RRO chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité anaphylactique aux œufs de poule et de l'absence de preuves quant à la valeur prédictive du test cutané de réaction au RRO, le CCNI ne recommande pas le recours systématique au test cutané ni l'adoption de précautions spéciales chez ces personnes. Comme pour tous les vaccins, le CCNI recommande que le vaccin soit administré par des personnes qui ont à la fois les capacités et les installations nécessaires pour gérer les effets secondaires suivant l'immunisation, comme l'anaphylaxie. »

Surveillance et tests de laboratoire

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, si un test à la tuberculine est requis, il faut l'effectuer à n'importe quel moment avant, conjointement avec ou au moins 4 à 6 semaines après l'administration de M-M-R® II.

Les enfants qui suivent un traitement contre la tuberculose n'ont pas présenté une 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 atteints de tuberculose évolutive non traitée. Dans de tels cas, l'administration du vaccin est toutefois contre-indiquée, par mesure de précaution (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction n'a été effectuée avec M-M-R® II chez l'animal. On ne doit pas administrer le vaccin aux femmes enceintes; de plus, les femmes doivent éviter une grossesse au cours du mois qui suit la vaccination (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

La rubéole causée par le virus de type sauvage contractée durant la grossesse, surtout au premier trimestre, peut entraîner une fausse couche, ou causer la mortinatalité ou le syndrome de la rubéole congénitale (SRC). Dans le cadre d'une enquête d'une durée de 18 ans menée auprès de 1 200 femmes enceintes qui avaient reçu le vaccin contre la rubéole dans les trois mois précédant ou suivant la conception (dont 683 ayant reçu le vaccin contenant la souche Wistar RA 27/3), aucun nouveau-né n'a présenté d'anomalies compatibles avec le SRC. La surveillance après la commercialisation a permis de recenser un cas de SRC associé à une souche du vaccin contre la rubéole à la suite d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole administré par inadvertance à une femme enceinte. 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 pour montrer qu'il peut causer des malformations chez l'humain. 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.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Allaitement

On ignore si les virus de la rougeole ou des oreillons contenus dans le vaccin sont sécrétés dans le lait maternel humain. Des études récentes ont démontré que le virus de la rubéole peut être sécrété dans le lait des femmes immunisées au moyen du vaccin à virus vivant 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 lorsqu'on administre M-M-R® II à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 mois)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre la rougeole n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 mois. Par ailleurs, l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre les oreillons et la rubéole n'ont pas été déterminées chez les nourrissons de moins de 12 mois.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

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.

Une étude clinique comparant l'innocuité et l'immunogénicité de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée (rHA) et de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine (HSA) a été menée chez 1 279 enfants. Un suivi clinique a été effectué chez 634 sujets sur 641 (98,9 %) ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et chez 632 sujets sur 638 (99,1 %) ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine.

Le nombre et le pourcentage de sujets ayant rapporté des effets indésirables généraux à une fréquence ≥ 1 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement entre les jours 1 et 42 après la vaccination sont présentés dans le tableau 3 (classés par système organique et groupe de traitement).

Tableau 3 – Nombre (%) de sujets ayant présenté des effets indésirables généraux (fréquence ≥ 1 % dans un groupe de traitement ou plus) entre les jours 1 et 42 après la vaccination (classés par système organique)

	M-M-R® II avec rHA (N = 641)				M-M-R® II avec HSA (N = 638)			
	Tout effet indésirable		RV		Tout effet indésirable		RV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nombre de sujets	641				638			
Nombre de sujets n'ayant pas fait l'objet d'un suivi	7				6			
Nombre de sujets ayant fait l'objet d'un suivi	634				632			
Nombre (%) de sujets ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables généraux	469	(74,0)			465	(73,6)		
Nombre (%) de sujets n'ayant présenté aucun effet indésirable général	165	(26,0)			167	(26,4)		
Troubles auriculaires et labyrinthiques	11	(1,7)			7	(1,1)		
Douleur auriculaire	7	(1,1)			2	(0,3)		
Troubles oculaires	27	(4,3)			14	(2,2)	4	(0,6)
Conjonctivite	22	(3,5)			10	(1,6)	2	(0,3)
Troubles gastro-intestinaux	99	(15,6)	8	(1,3)	110	(17,4)	14	(2,2)
Constipation	5	(0,8)			7	(1,1)		
Diarrhée (s.a.p.)	45	(7,1)	4	(0,6)	41	(6,5)	6	(0,9)
Selles molles	8	(1,3)	1	(0,2)	9	(1,4)	2	(0,3)
Éruption dentaire	11	(1,7)			9	(1,4)		
Vomissements (s.a.p.)	35	(5,5)	3	(0,5)	41	(6,5)	5	(0,8)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	158	(24,9)	61	(9,6)	149	(23,6)	69	(10,9)
Douleur (s.a.p.)	10	(1,6)	4	(0,6)	4	(0,6)	2	(0,3)
Pyrexie	144	(22,7)	56	(8,8)	138	(21,8)	63	(10,0)
Troubles du système immunitaire	6	(0,9)			8	(1,3)	1	(0,2)
Hypersensibilité (s.a.p.)	2	(0,3)			8	(1,3)	1	(0,2)
Troubles infectieux	279	(44,0)	15	(2,4)	256	(40,5)	17	(2,7)
Croup	8	(1,3)			5	(0,8)		
Infection de l'oreille (s.a.p.)	23	(3,6)	1	(0,2)	18	(2,8)	1	(0,2)
Gastroentérite (s.a.p.)	11	(1,7)	1	(0,2)	12	(1,9)		
Rhinopharyngite	80	(12,6)	4	(0,6)	84	(13,3)	5	(0,8)
Otite moyenne (s.a.p.)	79	(12,5)	1	(0,2)	65	(10,3)	3	(0,5)
Sinusite (s.a.p.)	5	(0,8)			13	(2,1)		
Infection des voies respiratoires supérieures (s.a.p.)	98	(15,5)	3	(0,5)	87	(13,8)	5	(0,8)
Infection virale des voies respiratoires supérieures (s.a.p.)	8	(1,3)			3	(0,5)		
Infection virale (s.a.p.)	25	(3,9)	2	(0,3)	17	(2,7)		
Éruptions cutanées d'origine virale (s.a.p.)	14	(2,2)	3	(0,5)	14	(2,2)	5	(0,8)
Lésion, intoxication et complications associées à l'intervention	33	(5,2)			25	(4,0)	1	(0,2)
Piqûre d'arthropode	15	(2,4)			8	(1,3)	1	(0,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	7	(1,1)			5	(0,8)		
Troubles du système nerveux	7	(1,1)	1	(0,2)	6	(0,9)	3	(0,5)
Troubles psychiatriques	53	(8,4)	27	(4,3)	48	(7,6)	26	(4,1)
Insomnie	7	(1,1)	1	(0,2)	0	(0,0)		
Irritabilité	49	(7,7)	27	(4,3)	47	(7,4)	25	(4,0)

	M-M-R® II avec rHA (N = 641)				M-M-R® II avec HSA (N = 638)			
	Tout effet indésirable		RV		Tout effet indésirable		RV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	109	(17,2)	4	(0,6)	121	(19,1)	11	(1,7)
Toux	41	(6,5)	1	(0,2)	43	(6,8)	1	(0,2)
Congestion nasale	22	(3,5)			30	(4,7)	3	(0,5)
Rhinite (s.a.p.)	6	(0,9)			12	(1,9)	1	(0,2)
Rhinorrhée	41	(6,5)	3	(0,5)	41	(6,5)	4	(0,6)
Respiration sifflante	15	(2,4)	1	(0,2)	12	(1,9)	1	(0,2)
Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés	162	(25,6)	50	(7,9)	142	(22,5)	41	(6,5)
Érythème fessier	31	(4,9)	1	(0,2)	32	(5,1)	1	(0,2)
Eczéma	10	(1,6)			15	(2,4)		
Éruption sudorale	25	(3,9)	4	(0,6)	8	(1,3)	1	(0,2)
Éruption cutanée morbilliforme	20	(3,2)	20	(3,2)	11	(1,7)	10	(1,6)
Éruption cutanée (s.a.p.)	53	(8,4)	20	(3,2)	47	(7,4)	19	(3,0)
Urticaire (s.a.p.)	8	(1,3)	3	(0,5)	8	(1,3)	3	(0,5)
<p>Les pourcentages ont été calculés au moyen du nombre de sujets ayant fait l'objet d'un suivi. Bien qu'ils pouvaient présenter deux ou plusieurs effets indésirables généraux, les sujets ont été comptés une seule fois dans le calcul global.</p> <p>Les termes décrivant les effets indésirables ont été tirés de la version 6.0 de MedDRA.</p> <p>N = nombre de sujets vaccinés dans chaque groupe de traitement</p> <p>RV = relié au vaccin. Les entrées figurant dans cette colonne se rapportent au nombre (n) [%] de sujets présentant des effets indésirables généraux considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au vaccin.</p> <p>rHA = albumine humaine recombinée</p> <p>HSA = albumine sérique humaine</p> <p>s.a.p. = sans autre précision</p>								

Effets indésirables potentiels

Des données cliniques additionnelles et des données de postcommercialisation sur les formulations antérieures des vaccins monovalents et combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqués par Merck & Co., Inc. sont présentées ci-dessous indépendamment de la relation de cause à effet ou de la fréquence. Ces données ont été rapportées après la distribution de plus de 400 millions de doses de ces vaccins dans le monde. Les effets indésirables potentiels présentés dans la section précédente (rapportés dans les études cliniques sur le vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée) ont été exclus des données fournies ci-dessous.

Fréquents

Sensation de brûlure ou picotements de courte durée au point d'injection.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) déclarés dans le cadre des études cliniques sont énumérés ci-dessous.

Peu fréquents

Organisme entier

Fièvre (température $\geq 38,3$ °C).

Peau

Éruption cutanée, ou éruption morbilliforme, habituellement minime, mais qui peut être généralisée. En règle générale, une fièvre ou une éruption cutanée, ou les deux surviennent entre le 5^e et le 12^e jour.

Rares

Arthralgie ou arthrite

Une arthralgie ou une arthrite, ou les deux à la fois (généralement de nature transitoire et rarement chronique) et une polynévrite 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.

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, ou des deux, dans les tissus organiques. On a rarement observé des symptômes articulaires chroniques chez les personnes vaccinées.

Les réactions articulaires sont peu fréquentes et habituellement 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 (enfants : 0 % à 3 %; femmes : 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, la fréquence des réactions semble se situer 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.

Organisme entier

Réactions locales légères, tels érythème, induration et sensibilité; irritation de la gorge, malaise, rougeole atypique, irritabilité.

Système cardiovasculaire

Vascularite.

Appareil digestif

Parotidite, nausées, vomissements, diarrhée.

Fonctions hématologique/lymphatique

Lymphadénopathie régionale, thrombopénie, purpura.

Hypersensibilité

Réactions allergiques telles que des papules œdémateuses et érythémateuses au point d'injection, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et troubles connexes tels que angioœdème (y compris un œdème périphérique ou facial), spasme bronchique et urticaire chez des personnes avec ou sans antécédents d'allergie.

Appareil musculosquelettique

Arthralgie ou arthrite, ou les deux (généralement de nature transitoire et rarement chronique [voir **Autres** ci-dessous]), myalgie.

Système nerveux/troubles psychiatriques

Convulsions fébriles chez les enfants, convulsions afebriles ou crises convulsives, céphalées, étourdissements, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, syndrome de Guillain-Barré, ataxie, encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), myélite transverse, méningite aseptique (voir ci-dessous), encéphalite postrougeoleuse à inclusions (MIBE) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)], syncope.

Système respiratoire

Pneumonie, pneumonite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), toux, rhinite.

Peau

Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Schönlein-Henoch (purpura rhumatoïde), œdème aigu hémorragique du nourrisson, formation de vésicules au point d'injection, enflure, prurit.

Sens

Diverses formes de névrite optique, y compris névrite rétrobulbaire, papillite et rétinite; paralysie oculaire, otite moyenne, surdité nerveuse, conjonctivite.

Appareil génito-urinaire

Épididymite, orchite.

Autres

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.

Dans une étude clinique ouverte à répartition aléatoire menée en France et en Allemagne, 752 enfants âgés de 12 à 18 mois ont reçu le vaccin M-M-R® II en association avec VARIVAX administrés à des points d'injection différents, soit par voie intramusculaire (N = 374), soit par voie sous-cutanée (N = 378). Dans l'ensemble de la population, 55,3 % des sujets étaient de sexe masculin et l'âge médian était de 13,2 mois. Les réactions indésirables locales ou générales mentionnées sur demande étaient consignées par les parents ou les tuteurs dans des journaux normalisés. Les réactions indésirables locales mentionnées sur demande étaient consignées pendant 4 jours suivant la vaccination, et les réactions indésirables générales mentionnées sur demande étaient consignées pendant 42 jours suivant la vaccination. Dans le cas où un sujet participant présentait une éruption cutanée ou une maladie de type oreillons, les parents ou les tuteurs devaient communiquer avec l'investigateur aux fins d'évaluations dès que possible, au plus tard 72 heures après l'apparition des symptômes. La nature de toute éruption cutanée était définie par l'investigateur principal comme étant de type rougeole, de type rubéole, varicelliforme ou « autre ». Les investigateurs de l'étude ont examiné le journal avec le sujet ou les tuteurs du sujet 42 jours après la vaccination pour assurer la cohérence avec les définitions du protocole. La fréquence des effets indésirables déclarés sur demande selon l'évaluation finale des investigateurs est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 – Proportions de participants ayant déclaré sur demande des effets indésirables qui se sont manifestés après la vaccination au moyen de M-M-R® II administré en association avec le vaccin VARIVAX®, par voie intramusculaire ou sous-cutanée

	VOIE INTRAMUSCULAIRE N = 374 %	VOIE SOUS-CUTANÉE N = 376 %
Réactions au point d'injection de M-M-R® II déclarées sur demande (jours 0 à 4)*		
Érythème [†]	10,4	16,2
Léger	8,8	13,0
Modéré	0,8	3,2
Grave	0	0
Donnée manquante	0,8	0
Douleur [‡]	7,0	7,2
Légère	5,1	5,9
Modérée	1,9	1,3
Grave	0	0
Enflure [†]	1,9	5,3
Légère	1,1	2,9
Modérée	0,5	1,1
Grave	0	0
Donnée manquante	0,3	1,3
Réactions générales déclarées sur demande (jours 0 à 42)		
Éruption de type rougeole [§]	2,9	2,7
Éruption de type rubéole [§]	2,7	2,7
Éruption varicelliforme [§]	0,5	3,2
Maladie de type oreillons	0	0,3
Fièvre (température ≥ 38,0 °C) ^{¶,#}	66,5	66,8
38,0 à 38,5 °C	20,4	22,2
> 38,5 à 39,0 °C	17,4	16,6
> 39,0 à 39,5 °C	14,2	13,4
> 39,5 à 40,0 °C	11,8	11,0
> 40,0 °C	2,7	3,7
N = nombre total de participants dans le groupe		
* Au cours de la période de surveillance post-vaccination (de 0 à 42 jours), trois participants ont présenté une éruption varicelliforme au point d'injection de M-M-R® II. Tous ces cas ont été signalés dans le groupe ayant reçu le vaccin par voie sous-cutanée.		

† Intensité de la réaction au point d'injection : légère ou $\leq 2,5$ cm; modérée ou $> 2,5$ à $\leq 5,0$ cm; grave ou $> 5,0$ cm.
‡ Intensité de la douleur : légère : le symptôme est ressenti, mais il est bien toléré; modérée : le patient agit sans conteste comme si quelque chose n'allait pas; grave : le patient est très perturbé ou incapable de vaquer à ses occupations habituelles.
§ Aucun test n'a été effectué pour distinguer les éruptions cutanées causées par le virus de type sauvage de celles causées par le virus contenu dans le vaccin. Les éruptions de type rougeole, de type rubéole et varicelliformes incluaient 3 cas de rougeole, 1 cas de rubéole et 1 cas de varicelle, tous apparus dans les 15 jours suivant la vaccination.
¶ Le pourcentage de patients fébriles est établi en tenant compte de ceux pour lesquels on disposait de mesures de température valides. Un participant du groupe vacciné par voie intramusculaire et deux participants du groupe vacciné par voie sous-cutanée pour lesquels ces mesures étaient manquantes ont été exclus du dénominateur, ce qui se traduit par N = 373 et N = 374, respectivement.
Dans le groupe vacciné par voie intramusculaire, 92,3 % des cas de fièvre ont été confirmés par une prise de la température par voie rectale et 7,7 % des cas de fièvre ont été confirmés uniquement par une prise de la température par voie axillaire. Dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée, 89,6 % des cas de fièvre ont été confirmés par une prise de la température par voie rectale et 10,4 % des cas de fièvre ont été confirmés uniquement par une prise de la température par voie axillaire.

Les effets indésirables non sollicités survenus dans les 42 jours suivant la vaccination ont été consignés dans des journaux et complétés par un examen médical. Les données relatives aux effets indésirables non sollicités ont été versées dans la base de données de l'étude lors d'une visite au centre le 42^e jour. Les taux et la nature des effets indésirables signalés dans les différents groupes étaient similaires et incluaient des effets cliniques courants souvent signalés dans les populations étudiées. Des effets indésirables graves se sont produits à un taux de 0,3 % dans le groupe vacciné par voie intramusculaire, et à un taux de 1 % dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée. Un cas d'otite moyenne d'intensité modérée survenu chez un participant du groupe vacciné par voie sous-cutanée a été considéré comme étant lié à la vaccination.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS)

On a rapporté des cas de 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 à l'échelle nationale, 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 rétrospective cas-témoins effectuée par les Centers for Disease Control and Prevention suggèrent que le vaccin contre la rougeole a contribué à protéger contre la PESS en prévenant la rougeole qui comporte un risque inhérent de PESS.

Méningite aseptique

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés à la suite de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Un lien de causalité a été établi entre la méningite aseptique et la souche Urabe utilisée dans le vaccin contre les oreillons. Bien qu'un lien temporel ait été établi entre l'administration de M-M-R® II et de rares cas de méningite aseptique, aucune donnée confirmée par des épreuves de laboratoire ne permet de relier la souche Jeryl Lynn® utilisée dans le vaccin contre les oreillons et la méningite aseptique.

Encéphalite/encéphalopathie

Une encéphalite ou une encéphalopathie ont été rapportées dans environ un cas sur trois millions de doses administrées du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck & Co., Inc. Depuis 1978, les données de pharmacovigilance montrent que des cas d'effets indésirables graves, comme une encéphalite et une encéphalopathie, sont toujours rapportés, quoique rarement. Le risque de troubles neurologiques graves à la suite de l'administration du vaccin à virus vivant contre la rougeole demeure 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).

Des cas d'encéphalite postrougeoleuse à inclusions, de pneumonite et de décès directement reliés à une infection disséminée par le virus contenu dans le vaccin contre la rougeole ont été rapportés chez des patients présentant une immunodépression grave et ayant reçu par inadvertance le vaccin contenant le virus de la rougeole (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)); des cas d'infection disséminée par les virus contenus dans le vaccin contre les oreillons et la rubéole ont également été rapportés.

Panniculite

Des cas de panniculite ont été rapportés, quoique rarement, à la suite de l'administration du vaccin contre la rougeole. Des cas de réactions allergiques sévères, y compris une réaction anaphylactique, ont été rapportés peu après l'administration de M-M-R® II.

Grossesse

Une évaluation cumulative des signalements effectués après la commercialisation du vaccin M-M-R® II, entre le 1^{er} avril 1978 (date d'homologation du vaccin) et le 31 décembre 2018, a porté sur 796 cas où le vaccin M-M-R® II avait été administré par inadvertance 30 jours avant la conception ou à un moment quelconque pendant une grossesse dont l'issue était connue. Parmi les grossesses ayant fait l'objet d'un suivi prospectif et pour lesquelles le moment de la vaccination avec M-M-R® II était connu, 425 femmes avaient reçu le vaccin M-M-R® II entre 30 jours avant la conception et jusqu'au deuxième trimestre. Parmi les résultats pour ces 425 grossesses suivies de façon prospective, on a observé 16 nourrissons présentant des anomalies congénitales majeures, 4 cas de mort fœtal et 50 fausses couches; toutefois, aucune anomalie compatible avec le syndrome de la rubéole congénitale (SRC) n'a été observée.

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont créé un registre de vaccination pendant la grossesse (1971-1989) pour les femmes qui avaient reçu un vaccin contre la rubéole dans les trois mois précédant ou suivant la conception. L'étude des données concernant 1 221 femmes enceintes vaccinées par inadvertance n'a révélé aucun signe d'une augmentation du nombre d'anomalies fœtales ou de cas de SRC chez les participantes.

La surveillance après la commercialisation a permis de recenser un cas de SRC associé à une souche du vaccin contre la rubéole à la suite d'un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole administré par inadvertance à une femme enceinte.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration d'immunoglobulines conjointement avec M-M-R® II 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 (humaines).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le vaccin M-M-R® II ne devrait pas être administré aux personnes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, y compris les corticostéroïdes à dose élevée. L'administration du vaccin M-M-R® II peut entraîner une maladie disséminée causée par l'administration d'un vaccin contre la rougeole à des personnes qui prennent des médicaments ayant un effet immunosuppresseur.

L'administration d'immunoglobulines et d'autres produits sanguins conjointement avec le vaccin M-M-R® II risque d'affecter la réponse immunitaire prévue. Il existe des recommandations précises concernant les intervalles de temps entre l'administration de produits contenant des anticorps et celle de vaccins à virus vivant.

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, si un test cutané à la tuberculine avec une protéine purifiée dérivée de la tuberculine (PDD) est requis, il faut l'effectuer avant, conjointement avec ou au moins 4 à 6 semaines après l'administration du vaccin M-M-R® II.

Administration concomitante avec d'autres vaccins :

M-M-R® II doit être administré conjointement avec d'autres vaccins à virus vivants atténués, ou un mois avant ou après l'administration de ces vaccins.

On a administré M-M-R® II conjointement avec d'autres vaccins (p. ex., le vaccin à virus vivant atténué contre la varicelle, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche [DCT] ou la forme acellulaire [DCaT], le vaccin inactivé contre la poliomyélite [VPI] ou le vaccin oral contre la poliomyélite [VPO] et le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b [Hib], avec ou sans le vaccin contre l'hépatite B) en utilisant des seringues et des points d'injection différents. Aucune réduction de la réponse immunitaire à l'égard des antigènes présents dans chacun des vaccins évalués n'a été décelée. Les effets indésirables observés lorsque ces vaccins étaient administrés conjointement avec M-M-R® II ont été semblables à ceux rapportés lorsque ces vaccins avaient été administrés seuls quant au type, à la fréquence et à la gravité.

On a regroupé les données d'études cliniques menées auprès de 1 107 enfants de 12 à 36 mois. Dans ces études, 680 sujets ont reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et M-M-R® II de façon concomitante à des points d'injection séparés, et 427 ont reçu les deux vaccins à six semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps à l'égard de chacun des composants viraux des vaccins, environ six semaines après la vaccination, ont été comparables dans les deux groupes. Aucune différence n'a été notée quant aux effets indésirables rapportés dans le groupe d'enfants qui avaient reçu le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et M-M-R® II au même moment à des points d'injection séparés et le groupe de sujets qui avaient été immunisés au moyen du vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) et de M-M-R® II à des moments différents.

Une étude clinique a été menée auprès de 609 enfants de 12 à 23 mois. Dans cette étude, 305 enfants ont reçu conjointement le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck), M-M-R® II et Tetramune (vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'infection par *Haemophilus influenzae* de type b) à des points d'injection différents, et 304 ont reçu M-M-R® II et Tetramune simultanément à des points d'injection différents et le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) six semaines plus tard. Six semaines après la vaccination, les taux de séroconversion à l'égard de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle étaient similaires dans les deux groupes. Par ailleurs, l'augmentation des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* de type b et les micro-organismes responsables de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche, par rapport aux TMG d'avant la vaccination, était similaire dans les deux groupes de sujets. Les TMG ont été similaires contre tous les antigènes, sauf le virus de la varicelle; dans ce cas, lorsque le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) a été administré conjointement avec M-M-R® II et Tetramune, le TMG d'anticorps à l'égard de la varicelle a été réduit tout en demeurant cependant dans l'éventail clinique des TMG d'anticorps observés avec le vaccin contre la varicelle (Oka/Merck) administré seul. Un an après la vaccination, les TMG d'anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle et contre *Haemophilus influenzae* de type b ont été similaires dans les deux groupes de sujets. Les trois vaccins ont été bien tolérés indépendamment du fait qu'ils aient été administrés simultanément à des points d'injection séparés, ou à six semaines d'intervalle. Aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée quant aux effets indésirables lorsque les trois vaccins ont été administrés conjointement ou à six semaines d'intervalle.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

M-M-R® II est un vaccin à virus vivants atténués pour l'immunisation contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Après la vaccination, on peut mesurer les anticorps protecteurs par les méthodes de neutralisation, d'inhibition de l'héماغglutination ou ELISA (dosage immunoenzymatique). On peut toujours déceler des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole par les méthodes de neutralisation et ELISA 11 à 13 ans après la primovaccination chez la plupart des sujets.

10.1 Mode d'action

L'administration de M-M-R® II entraîne la production d'anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole qui sont associés à une protection pouvant être mesurée par les méthodes de neutralisation, d'inhibition de l'héماغglutination ou de dosage immunoenzymatique (ELISA). Les résultats d'études précédentes sur l'efficacité ou sur l'efficacité réelle qui ont porté sur les composants du vaccin M-M-R® II ont été utilisés pour définir les taux d'anticorps sériques qui étaient reliés à la protection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

10.2 Pharmacodynamie

Classification pharmacothérapeutique : vaccins, vaccin à vecteur viral; code ATC : J07BD52

10.3 Pharmacocinétique

Durée de l'effet

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Pour éviter que le vaccin M-M-R® II ne perde de son efficacité 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 une température inférieure à -50 °C.

Avant sa reconstitution, le vaccin M-M-R® II doit être conservé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Le vaccin peut également être conservé au congélateur à une température supérieure à -50 °C; s'il est par la suite transféré au réfrigérateur, il peut être recongelé.

Le vaccin M-M-R® II 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 6 heures. Toutefois, ces conditions ne sont pas les recommandations d'entreposage.

Protéger le vaccin de la lumière en tout temps, car la lumière 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. Il n'est pas nécessaire de garder le diluant au réfrigérateur. Conserver à une température se situant entre 2 °C et 27 °C. Ne pas congeler le diluant.

Solutions reconstituées

Afin de maintenir la puissance du vaccin, on ne doit utiliser que le DILUANT STÉRILE pour les vaccins à virus vivants, atténués de Merck Sharp & Dohme LLC (eau stérile) 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 une température de 2 °C à 8 °C. Utiliser le vaccin dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution, sinon le jeter.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S'il n'est pas utilisé dans les 8 heures suivant sa reconstitution, le vaccin doit être jeté. Ne pas congeler le vaccin reconstitué.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck

Caractéristiques du produit : M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée (rHA) est une préparation lyophilisée stérile combinant trois virus : 1) le virus vivant de la rougeole, une lignée « suratténuée » du virus de la rougeole dérivée de la souche atténuée Edmonston d'Enders et cultivée dans des cellules d'embryons de poulet, 2) le virus vivant des oreillons, préparé à partir de la souche atténuée Jeryl Lynn® du virus des oreillons, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet, et 3) le virus vivant de la rubéole, préparé à partir de la souche atténuée RA 27/3 du virus vivant de la rubéole du Wistar Institute, cultivée dans des cellules diploïdes humaines (WI-38). Lorsque le vaccin lyophilisé est reconstitué selon les recommandations, le produit contient au moins 1 000 DICC₅₀ (taux d'infectivité par culture cellulaire) du virus de la rougeole, 5 000 DICC₅₀ du virus des oreillons et 1 000 DICC₅₀ du virus de la rubéole (puissances minimales, 8 heures après la reconstitution). Le produit est destiné à l'administration d'une dose unique et ne contient pas d'agent de conservation. Un diluant stérile est fourni pour la reconstitution.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.2 Résultats de l'étude

M-M-R®, le vaccin trivalent original contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, a été homologué pour la première fois aux États-Unis en 1971 et au Canada en 1972. Cette formulation contenait la souche HPV-77:DE du virus vivant de la rubéole, laquelle était également utilisée dans le vaccin monovalent contre la rubéole (MERUVAX®). Lors de la mise au point de M-M-R® II, la souche atténuée Wistar RA 27/3 du virus de la rubéole a remplacé la souche HPV-77:DE. La fabrication de M-M-R® a par la suite été interrompue. M-M-R® II (souche Wistar RA 27/3) a été approuvé aux États-Unis en 1978 et au Canada en 1979. La souche atténuée Wistar RA 27/3 du virus de la rubéole, cultivée dans des fibroblastes diploïdes humains, a été développée par Plotkin en 1965. Des études comparatives menées avec les deux souches du virus de la rubéole ont démontré que la souche RA 27/3 entraînait des réponses immunitaires spécifiques au virus de la rubéole plus importantes et était associée à une incidence plus faible d'effets indésirables et d'infection perthérapeutique après l'exposition au virus de la rubéole causée par le virus de type sauvage. Depuis 1978, la souche Wistar RA 27/3 remplace la souche HPV-77:DE; elle constitue la seule souche du virus de la rubéole utilisée dans tous les vaccins contre la rubéole homologués de Merck Sharp & Dohme LLC.

De 1975 à 1978, 7 études ont été menées auprès d'environ 2 000 sujets (âgés de 8 mois à 27 ans) afin d'appuyer l'homologation de M-M-R® II dans plusieurs parties du monde, y compris le Canada. Ces études ont comparé l'immunogénicité, l'innocuité et le profil de tolérance de différents vaccins combinés contenant les virus vivants de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. Un résumé de 6 de ces 7 études est présenté dans le tableau 5.

La septième étude (protocole 484) a comparé l'immunogénicité et le profil de tolérance clinique du lot 621/C-D763 de M-M-R® II à ceux de M-M-R®, auprès de 155 sujets âgés de 13 mois à 27 ans admis à l'étude. Parmi les sujets dont les résultats concernant le taux d'anticorps étaient disponibles, une séroconversion a été observée chez 98 % (30/31) de ceux ayant reçu le vaccin contenant la souche HPV-77:DE et chez 100 % (47/47) de ceux ayant reçu le vaccin contenant la souche RA 27/3.

Les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés dans les résumés de l'étude originale étaient les suivants : affection des voies respiratoires supérieures (32 %), maladie gastro-intestinale (23 %), irritabilité (17 %) et anorexie (17 %). Une éruption morbilliforme est survenue chez 5 % des sujets qui ont reçu le vaccin trivalent contenant la souche RA 27/3 de la rubéole. Les taux de séroconversion observés 6 semaines après la vaccination chez cette population séronégative pour ces trois virus étaient de 95 % pour la rougeole, de 96 % pour les oreillons et de 99 % pour la rubéole.

Tableau 5 – Résumé des résultats sur l'immunogénicité chez les enfants au départ séronégatifs pour les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, et qui ont reçu le vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole contenant la souche RA 27/3 du virus de la rubéole

N° de l'étude	N° du lot	Limite d'âge	Moyenne (an)	N	Réponse humorale chez les sujets séronégatifs pour les 3 virus								
					Rougeole (inhibition de l'hémagglutination)		Oreillons (Neutralisation)		Rubéole (Neutralisation)				
					Réponse observée	TMG	N ^{bre} conversion/ N ^{bre} séronégatifs	TMG	N ^{bre} conversion/ N ^{bre} séronégatifs	TMG			
442	621	10 mois à 7 ans	3,7	199	100 %	(23/23)	99	96 %	(22/23)	7	100 %	(23/23)	149
443	621	11 mois à 8 ans	1,7	105 ¹	94 %	(65/69) ¹	56	96 %	(66/69) ¹	8	100 %	(69/69) ¹	133
459	60664	14 mois à 4 ans	1,5	59	93 %	(13/14)	62	93 %	(13/14)	17	100 %	(14/14)	269
467	621	11 mois à 7 ans	1,9	137 ²	95 %	(55/58) ²	71	98 %	(57/58) ²	7	100 %	(58/58) ²	146
511	60664	8 mois à 11 ans	3,3	50	82 %	(9/11)	20	91 %	(10/11)	5	100 %	(11/11)	226
	60665	11 mois à 7 ans	3,3	50	80 %	(4/5)	25	80 %	(4/5)	11	100 %	(5/5)	169
	60666	11 mois à 11 ans	4,2	50	100 %	(2/2)	28	100 %	(2/2)	8	100 %	(2/2)	256
513	60664	12 mois à 7 ans	1,6	58	94 %	(30/32)	74	94 %	(30/32)	16	100 %	(32/32)	250
	60665	12 mois à 4 ans	1,6	58	97 %	(35/36)	72	97 %	(35/36)	23	97 %	(35/36)	307
	60666	11 mois à 4 ans	1,5	59	97 %	(33/34)	66	97 %	(33/34)	27	97 %	(33/34)	256
Totaux					95 %	(269/284)	63	96 %	(272/284)	11	99 %	(282/284)	179

N = nombre de sujets vaccinés

Réponse observée = nombre de conversion/nombre de sujets séronégatifs au départ

¹ Trois de ces sujets ont été immunisés au moyen d'une dose de 1,0 mL du vaccin trivalent contenant la souche RA 27/3; un sujet était séronégatif pour les 3 virus avant l'immunisation et ses résultats ont été inclus dans ce tableau.

² Vingt sujets ont été immunisés au moyen d'une dose de 1,0 mL du vaccin trivalent contenant la souche RA 27/3; neuf sujets étaient séronégatifs pour les 3 virus avant l'immunisation et leurs résultats ont été inclus dans ce tableau.

Le protocole 009 (étude de substitution sur le vaccin M-M-R® II [vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck] fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée) a été élaboré dans le but : 1) de démontrer que la réponse humorale (anticorps) à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les enfants ayant reçu le vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée est semblable à celle des enfants ayant reçu le vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine; 2) de démontrer que le vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée entraîne une réponse humorale (anticorps) acceptable à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole; 3) de démontrer que le vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée est généralement bien toléré. Cette étude multicentrique, comparative a été menée à double insu (selon des modalités internes) et avec répartition aléatoire auprès de 1 282 enfants en bonne santé âgés de 12 à 18 mois. Les sujets admissibles ont été répartis au hasard pour recevoir la formulation vaccinale expérimentale de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée ou la formulation actuellement homologuée du vaccin M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. Afin de

déterminer si certains résidus résultant du processus de fabrication de l'albumine humaine recombinée peuvent déclencher une réponse immunitaire, certains effets indésirables d'intérêt particulier dénotant une réaction d'hypersensibilité ont été préalablement définis dans le protocole et inscrits dans le carnet de vaccination. Des effets indésirables au point d'injection, une température $\geq 38,9$ °C ($\geq 102,0$ °F), température orale équivalente ou jugée anormale), une éruption cutanée autre qu'au point d'injection, et des effets indésirables généraux et locaux ont été rapportés au cours des 42 jours (6 semaines) suivant la vaccination. Des échantillons sanguins ont été prélevés chez tous les sujets juste avant la vaccination au jour 0 et 6 semaines après la vaccination.

La réponse humorale (anticorps) à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, définie comme la proportion de sujets ayant élaboré des titres d'anticorps sériques > 120 mUI/mL contre la rougeole, $> 10,0$ unités ELISA/mL contre les oreillons ou $> 10,0$ UI/mL contre la rubéole, constituait le paramètre principal utilisé pour évaluer l'immunogénicité 6 semaines après la vaccination. L'analyse principale de la réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole reposait sur une population de sujets évaluables selon le protocole, notamment les sujets n'ayant pas dérogé au protocole qui affichaient des titres d'anticorps au départ et à la semaine 6 valides aux fins d'analyse, de même que des titres d'anticorps initiaux < 120 mUI/mL, $< 10,0$ unités ELISA/mL et $< 10,0$ UI/mL contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, respectivement. Les deux hypothèses principales sur l'immunogénicité de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée (réponse humorale semblable à celle du groupe témoin et réponse humorale acceptable) ont été validées à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. Les intervalles de confiance bilatéraux à 90 % concernant les différences entre la réponse humorale estimée à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et celle des sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine excluaient tous une réduction de 5 points de pourcentage ou plus, appuyant par conséquent la conclusion d'une similarité entre les deux traitements à l'égard de chacun des antigènes. Les limites inférieures de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour chacune des trois réponses humorales chez les sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée étaient toutes supérieures à 90 %, appuyant ainsi la conclusion d'une réponse humorale acceptable. Les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, calculés 6 semaines après la vaccination, étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Les résumés des résultats sur l'immunogénicité dans les deux groupes de traitement sont présentés dans les tableaux 6 (analyse de non-infériorité) et 7 (analyse d'acceptabilité).

Tableau 6 – Analyse statistique concernant la similarité de la réponse humorale à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets qui, au départ, étaient séronégatifs pour ces virus (analyse selon le protocole)

Anticorps (ELISA)	Paramètre	M-M-R® II avec rHA (N = 641)		M-M-R® II avec HSA (N = 638)		Différence estimée** (Points de pourcentage) (IC à 90 %)†	Conclusion sur la similarité
		n	Réponse estimée†	n	Réponse estimée†		
Rougeole	% ≥ 120 mUI/mL	531	98,3 %	498	98,8 %	-0,5 % (-1,9 %, 0,8 %)	Similaire [§]
Oreillons	% $\geq 10,0$ unités ELISA/mL	563	99,4 %	533	97,9 %	1,5 % (0,4 %, 2,8 %)	Similaire [§]
Rubéole	% $\geq 10,0$ UI/mL	572	99,6 %	543	99,6 %	0,0 % (-0,8 %, 0,8 %)	Similaire [§]

† Les réponses et les différences entre celles-ci reposaient sur un modèle d'analyse statistique ajusté selon les différents centres de l'étude.
‡ [M-M-R® II avec rHA] - [M-M-R® II avec HSA].

[§] Une limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 90 % excluant une réduction de 5 points de pourcentage ou plus laisse présumer une différence moins importante sur le plan statistique que la réduction de 5 points de pourcentage prédéterminée et permet de conclure à la similarité des traitements (non-infériorité). La valeur p unilatérale associée à chacun des tests est inférieure à 0,001 (une valeur $p \leq 0,05$ indique que la différence est moins importante sur le plan statistique que la différence prédéterminée de 5 points de pourcentage).

N = nombre de sujets vaccinés dans chaque groupe de traitement
n = nombre de sujets qui, au départ, étaient séronégatifs pour les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole (analyses selon le protocole)
rHA = albumine humaine recombinée
HSA = albumine sérique humaine
ELISA = dosage immunoenzymatique

Tableau 7 – Analyse statistique concernant l’acceptabilité de la réponse humorale à l’égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets qui, au départ, étaient séronégatifs pour ces virus (analyse selon le protocole)

Anticorps (ELISA)	Paramètre	M-M-R® II avec rHA (N = 641)		Conclusion sur l’acceptabilité
		n	Réponse observée (IC à 95 %)†	
Rougeole	% ≥ 120 mUI/mL	531	98,3 % (96,8 %, 99,2 %)	Acceptable [†]
Oreillons	% ≥ 10,0 unités ELISA/mL	563	99,5 % (98,5 %, 99,9 %)	Acceptable [†]
Rubéole	% ≥ 10 UI/mL	572	99,7 % (98,7 %, 100 %)	Acceptable [†]

[†] Une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % supérieure à 90 % indique que la valeur du paramètre est significativement supérieure d'un point de vue statistique au critère d'acceptabilité prédéterminé (90 %) et permet de conclure à l'acceptabilité de la réponse humorale.
N = nombre de sujets vaccinés dans chaque groupe de traitement
n = nombre de sujets qui, au départ, étaient séronégatifs pour les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole (analyses selon le protocole)
rHA = albumine humaine recombinée
ELISA = dosage immunoenzymatique

En ce qui concerne l'évaluation de l'innocuité, un ou plusieurs effets indésirables sont survenus chez 520 (82,0 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et 506 (80,1 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. Un ou plusieurs effets indésirables liés au vaccin sont survenus chez 308 (48,6 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et 276 (43,7 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. Deux cent vingt-six (35,6 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée, comparativement à 187 (29,6 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine, ont rapporté des effets indésirables au point d'injection qui étaient liés au vaccin. Des effets indésirables généraux liés au vaccin ont été rapportés chez 139 (21,9 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée, comparativement à 149 (23,6 %) sujets vaccinés au moyen de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. Seuls 8 sujets (3 sujets ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et 5 sujets ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine) ont présenté un effet indésirable grave durant la période de surveillance de l'innocuité. Aucun de ces 8 cas d'effet indésirable grave n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Aucun sujet n'est décédé au cours de l'étude ou n'a abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable.

La fréquence des effets indésirables était généralement comparable dans les deux groupes de traitement; toutefois, des effets indésirables au point d'injection ont été rapportés chez une proportion significativement plus élevée de sujets ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine

recombinée, comparativement aux sujets ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. La fréquence de ces réactions locales se situait dans la gamme historique de données observées dans les études précédentes menées sur M-M-R® II, et serait attribuable à la variabilité des lots. De plus, la fréquence des réactions potentielles d'hypersensibilité était bien équilibrée entre les deux groupes de traitement; aucun sujet des groupes de traitement ne présentait de taux décelables d'anticorps contre l'albumine au départ ni 6 semaines après la vaccination.

En général, les données de l'étude appuient le remplacement de l'albumine sérique humaine par l'albumine humaine recombinée dans la fabrication de virus vivants entrant dans la composition de M-M-R® II, et ce, en raison des taux de séroconversion similaires à l'égard de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée et ceux ayant reçu M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine. M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine humaine recombinée est généralement bien toléré et possède un profil d'innocuité et de tolérance comparable à celui de M-M-R® II fabriqué avec de l'albumine sérique humaine, soit la version antérieurement homologuée du vaccin.

Dans une étude clinique ouverte, 752 enfants âgés de 12 à 18 mois ont reçu M-M-R® II en concomitance avec le vaccin VARIVAX, soit par voie intramusculaire (N = 374), soit par voie sous-cutanée (N = 378). Les titres d'anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole ont été déterminés par dosage immunoenzymatique (ELISA) à partir de sérums obtenus 6 semaines après la vaccination. Le taux de séroréponse a été défini comme le pourcentage d'enfants initialement séronégatifs ayant obtenu des titres d'anticorps supérieurs au seuil de séroréponse lors de chacun des dosages effectués 6 semaines après la vaccination. Le seuil de séropositivité a été défini comme la proportion de sujets ayant obtenu des titres d'anticorps sériques de 255 mUI/mL contre la rougeole, de 10,0 unités ELISA/mL contre les oreillons ou de 10,0 UI/mL contre la rubéole. Au départ, au moins 89 % des enfants inscrits à l'étude étaient séronégatifs pour les antigènes présents dans chacun des vaccins. Selon l'analyse principale prédéterminée, les taux de séroréponse aux virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole étaient non inférieurs dans le groupe vacciné par voie intramusculaire par rapport au groupe vacciné par voie sous-cutanée (les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % au regard des différences entre les groupes pour ce qui est des taux de séroréponse [groupe vacciné par voie intramusculaire moins groupe vacciné par voie sous-cutanée] étaient > -10 %).

Les proportions d'enfants ayant obtenu des titres d'anticorps supérieurs aux seuils de séropositivité pour les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole étaient respectivement de 94,3 %, 97,7 % et 98,1 % dans le groupe vacciné par voie intramusculaire et respectivement de 96,1 %, 98,1 % et 98,1 % dans le groupe vacciné par voie sous-cutanée.

14.3 Immunogénicité (Autres résultats)

Des études cliniques menées chez 284 enfants âgés de 11 mois à 7 ans, qui n'avaient d'anticorps contre aucun de ces trois virus, ont démontré que M-M-R® II est doté de fortes propriétés immunogènes et qu'il est généralement bien toléré. Dans ces études, une seule injection du vaccin a provoqué la formation d'anticorps contre la rougeole inhibant l'hémagglutination chez 95 % des sujets non immuns, d'anticorps neutralisants contre les oreillons chez 96 % des sujets non immuns et d'anticorps contre la rubéole inhibant l'hémagglutination chez 99 % des sujets non immuns. Cependant, il est possible qu'une séroconversion ne survienne pas après la primovaccination chez un faible pourcentage de sujets vaccinés (1 % à 5 %).

La souche RA 27/3 du virus de la rubéole contenu dans M-M-R® II favorise très tôt après la vaccination la formation d'anticorps inhibant l'hémagglutination, d'anticorps fixant le complément et d'anticorps neutralisants à des concentrations plus élevées que toute autre souche virale utilisée dans les vaccins contre la rubéole. Cette souche a, en outre, produit une variété plus grande d'anticorps circulants comme des précipitines anti-thêta et anti-iota. La souche RA 27/3 du virus de la rubéole simule plus fidèlement l'infection naturelle sur le plan immunologique que les autres virus utilisés dans les vaccins contre la rubéole. Il semble y avoir une certaine corrélation entre l'augmentation des taux et de la variété d'anticorps obtenue avec le vaccin contre la rubéole préparé à partir de la souche RA 27/3 et l'augmentation de la résistance à la réinfection subclinique causée par les virus de type sauvage, ce qui permet d'entrevoir la possibilité d'une immunité durable.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène de M-M-R® II n'a pas été évalué.

Génotoxicité : Le potentiel génotoxique de M-M-R® II n'a pas été évalué.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les effets potentiels de M-M-R® II sur la fertilité n'ont pas été évalués. On ne sait pas non plus si M-M-R® II comporte un risque pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1. Femmes enceintes](#)).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

M-M-R® II

(vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, norme de Merck)

Lisez ce qui suit attentivement avant de vous faire vacciner avec **M-M-R® II**. 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 **M-M-R® II**.

Pour quoi utilise-t-on M-M-R® II?

M-M-R® II est un vaccin à virus vivants injectable visant à prévenir la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Comment M-M-R® II agit-il?

Votre médecin vous a recommandé ou a administré M-M-R® II afin de vous aider à vous protéger, vous ou votre enfant, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Le vaccin peut être administré aux personnes de 12 mois et plus.

- 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 contractent 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 contractent 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.

Quels sont les ingrédients de M-M-R® II?

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

Ingrédients non médicinaux : M-M-R® II contient de l'albumine humaine recombinée, de la gélatine et de la néomycine comme ingrédients inactifs. Avertissez votre médecin si vous ou votre enfant avez déjà présenté une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la Partie I de la monographie du vaccin.

M-M-R® II est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- boîte de 10 flacons à dose unique de vaccin lyophilisé et
- boîte de 10 flacons (0,7 mL) de diluant stérile.

Ne pas utiliser M-M-R® II si :

La personne qui reçoit le vaccin :

- est allergique à l'un des composants du vaccin (y compris la néomycine);
- est enceinte (de plus, les patientes doivent éviter de devenir enceintes au cours du mois qui suit la vaccination);
- fait de la fièvre;
- est atteinte d'une tuberculose évolutive non traitée;
- reçoit un traitement au moyen de médicaments qui affectent le système immunitaire (autres qu'un traitement substitutif au moyen de corticostéroïdes);
- est atteinte de troubles sanguins ou de tout type de cancer qui affaiblit le système immunitaire;
- présente un déficit immunitaire relié à une maladie ou à un traitement.

Consultez votre professionnel de la santé avant que le vaccin M-M-R® II soit administré à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir, notamment :

- tout problème médical et toute allergie que vous ou votre enfant avez ou avez eus (en particulier une allergie à la néomycine);
- si vous ou votre enfant avez des antécédents de convulsions ou de lésion au cerveau ou un faible nombre de plaquettes sanguines.

Enfants

M-M-R® II ne doit être utilisé que chez les enfants de 12 mois et plus. Cependant, le médecin peut recommander d'administrer M-M-R® II à un bébé de moins de 12 mois dans certaines situations.

Femmes enceintes

M-M-R® II 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 au cours du mois qui suit la vaccination.

Femmes qui allaitent

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous avez l'intention de le faire. Votre médecin décidera si vous devez recevoir M-M-R® II ou non.

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 de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec M-M-R® II :

- Les immunoglobulines peuvent nuire à la réponse immunitaire si elles sont administrées avec M-M-R® II.
- Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez reçu des transfusions de sang ou de plasma ou une dose de globulines sériques humaines dans les 3 derniers mois.

Comment prendre M-M-R® II :

M-M-R® II sera administré à votre enfant par un professionnel de la santé dans un milieu de soins de santé.

Dose habituelle :

- M-M-R® II est administré aux personnes de 12 mois et plus. La dose du vaccin est la même pour tous.
- Chez les personnes vaccinées à 12 mois et plus, une seconde dose du vaccin est recommandée à une date ultérieure déterminée par votre médecin.
- Les bébés qui n'ont pas 12 mois lors de la première dose du vaccin doivent recevoir deux autres doses après l'âge de 12 mois.
- Les adolescentes et les femmes adultes non enceintes, mais en âge d'avoir des enfants, qui ne sont pas immunisées à l'égard de la rubéole peuvent être vaccinées au moyen de M-M-R® II (ou un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole) à condition que certaines précautions soient prises (voir [Femmes enceintes](#)). Il peut être commode de vacciner les femmes non immunes contre la rubéole dans la période immédiate du post-partum.

Consultez votre médecin pour de plus amples renseignements.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une trop grande quantité de M-M-R® II, 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.

Dose oubliée :

Votre médecin décidera du moment approprié pour administrer la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-M-R® II?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque le vaccin M-M-R® II vous sera administré. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Tout vaccin peut entraîner des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. La réaction la plus courante est une sensation de brûlure ou de picotement au point d'injection pendant une courte période. Une douleur ou une enflure transitoires, ou les deux au niveau des articulations ont été rapportés plus souvent chez les femmes adultes; dans certains cas, ces symptômes peuvent être chroniques. On a observé à l'occasion de la fièvre et une éruption cutanée. Un saignement ou une ecchymose (bleu) inhabituels sous la peau et un gonflement des testicules peuvent aussi survenir, quoique rarement.

D'autres effets secondaires, dont certains sont potentiellement graves, peuvent aussi survenir en de rares occasions, comme des réactions allergiques, des convulsions et une inflammation du système nerveux (cerveau ou moelle épinière, ou les deux).

Votre médecin a une liste plus complète des effets secondaires.

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

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant ou empêchant votre enfant de vaquer aux occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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.

Conservation :

Flacon de poudre : Conservez à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Le vaccin peut également être conservé au congélateur à une température supérieure à -50 °C; s'il est par la suite transféré au réfrigérateur, il peut être recongelé. Conservez le flacon dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Diluant : Le flacon de diluant peut être conservé au réfrigérateur avec le vaccin lyophilisé, ou séparément à la température ambiante. Il n'est pas nécessaire de conserver le diluant au réfrigérateur. Conservez à une température se situant entre 2 °C et 27 °C.

Jetez tout vaccin inutilisé après la date d'expiration.

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

Pour en savoir plus sur M-M-R® II :

- 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), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 3 décembre 2024

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2011, 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.