

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

M-M-R[®] II

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

Flacon à dose unique

Poudre lyophilisée pour injection

(0,5 mL/dose après reconstitution)

Vaccin pour une immunisation active
contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC Canada H9H 4M7
<http://www.merck.ca>

Date de révision :
le 24 mars 2011

Code d'article international :
0 67055 03489 3 (10 flacons)

Numéro de la demande : 146284

**Date d'approbation :
le 27 juin 2011**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ÉTUDES CLINIQUES	22
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

M-M-R[®] II

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour injection Dose de 0,5 mL après reconstitution Rougeole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}$ Oreillons : $\geq 5\ 000\ \text{DICC}_{50}$ Rubéole : $\geq 1\ 000\ \text{DICC}_{50}$	Gélatine, néomycine, albumine humaine recombinée <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

DESCRIPTION

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 qui renferme une dose de chacun des trois vaccins suivants : 1) ATTENUVAX[®] (vaccin à virus vivant atténué contre la rougeole, norme de Merck Frosst) qui contient une souche « suratténuée » du virus de la rougeole dérivée de la souche atténuée Edmonston d'Enders, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet, 2) MUMPSVAX[®] (vaccin à virus vivant atténué contre les oreillons, norme de Merck Frosst) préparé à partir de la souche Jeryl Lynn[®] (niveau B) du virus des oreillons, cultivée dans des cellules d'embryons de poulet et 3) MERUVAX[®] II (vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole, norme de Merck Frosst) 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité aux œufs)^{1,2}.

Le milieu de culture utilisé pour la multiplication des virus de la rougeole et des oreillons est le milieu 199 (solution salée tamponnée contenant des vitamines et des acides aminés, supplémentée de sérum de veau fœtal) auquel on a ajouté du SPGA (sucrose, phosphate, glutamate et albumine humaine recombinée) comme stabilisateur et de la néomycine.

Le milieu de culture utilisé pour la multiplication du virus de la rubéole est le milieu MEM (*Minimum Essential Medium*) (solution salée tamponnée contenant des vitamines et des acides aminés, supplémentée de sérum de veau fœtal) auquel on a ajouté de l'albumine humaine recombinée et de la néomycine. Du sorbitol et un stabilisateur à base de gélatine hydrolysée sont ajoutés aux récoltes individuelles de virus.

Les cellules, les pools de virus et le sérum de veau fœtal sont examinés pour assurer l'absence de tout agent contaminant.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

M-M-R[®] II est indiqué pour une vaccination simultanée contre la rougeole, les oreillons et la rubéole dès l'âge de 12 mois³. Une seconde dose de M-M-R[®] II est recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Revaccination)³.

Il est possible que les nourrissons de moins de 12 mois ne répondent pas au vaccin contre la rougeole contenu dans M-M-R[®] II à cause de la présence dans leur sang d'anticorps maternels contre la rougeole. Plus l'enfant est jeune, moins la formation d'anticorps est probable. Dans les régions géographiquement isolées, dans les populations relativement inaccessibles chez lesquelles les programmes d'immunisation sont difficiles à implanter et, enfin, dans les groupes ethniques où la rougeole causée par le virus de type sauvage peut se manifester chez une forte proportion de nourrissons de moins de 1 an, il peut être souhaitable d'administrer le vaccin avant que l'enfant n'ait atteint l'âge de 12 mois. Les nourrissons de moins de 12 mois vaccinés dans ces conditions doivent toutefois être revaccinés (deux doses additionnelles) après l'âge de 12 mois³. Certaines données semblent indiquer que si on vaccine avant l'âge de 1 an les nourrissons de mères qui ont contracté la rougeole causée par le virus de type sauvage, les taux d'anticorps formés n'assureraient pas une immunité durable après la revaccination. L'avantage d'une immunisation précoce doit être évalué par rapport au risque de réponse inadéquate après la revaccination⁴.

Il est recommandé d'administrer le vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole (comme celui contenu dans le vaccin monovalent ou dans M-M-R[®] II) aux enfants de plus de 12 mois non vaccinés dans l'entourage desquels il y a une femme enceinte vulnérable à la rubéole, en vue de réduire le risque d'exposition au virus pour la femme enceinte.

Les personnes non immunes qui envisagent de voyager à l'étranger risquent de contracter la rougeole, les oreillons et la rubéole et d'importer la maladie dans leur pays. Par conséquent, les personnes qui doivent voyager à l'étranger et qui sont susceptibles de contracter l'une ou plusieurs de ces maladies, doivent recevoir soit un vaccin monovalent (contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole) ou un vaccin polyvalent, selon le cas. Cependant, il est préférable d'administrer M-M-R[®] II aux personnes susceptibles de contracter les oreillons et la rubéole. Dans le cas où il est impossible de se procurer un vaccin monovalent contre la rougeole, les futurs voyageurs devraient recevoir M-M-R[®] II, indépendamment de leur état immunitaire à l'égard des oreillons et de la rubéole⁵⁻⁷.

On a recommandé la vaccination des personnes non immunes de groupes à risque élevé comme les étudiants fréquentant un établissement d'enseignement postsecondaire, les travailleurs de la santé et le personnel militaire³.

Les anticorps acquis par immunisation passive peuvent influencer sur la réponse aux vaccins à virus vivants atténués. Par conséquent, on doit attendre au moins 3 mois après une immunisation passive avant d'administrer M-M-R[®] II⁸.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris la gélatine. *Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

On ne doit pas administrer M-M-R[®] II aux femmes enceintes, car les effets éventuels du vaccin sur le développement du fœtus sont encore inconnus. Si l'on doit vacciner des femmes en âge de concevoir, celles-ci doivent utiliser des méthodes contraceptives médicalement reconnues afin d'éviter une grossesse dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes à la néomycine ont été observées. Une dose de vaccin reconstitué renferme environ 25 µg de néomycine.

Toute maladie des voies respiratoires accompagnée de fièvre ou toute infection évolutive accompagnée de fièvre.

Tuberculose évolutive non traitée.

Traitement ayant un effet immunosuppresseur, telles l'administration d'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.

Dyscrasie sanguine, leucémie, lymphome, quelle qu'en soit la nature, ou autres néoplasies malignes au niveau de la moelle osseuse ou du système lymphatique.

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 vaccinés par inadvertance au moyen du vaccin contenant le virus de la rougeole. M-M-R[®] II est recommandé chez les porteurs asymptomatiques du VIH^{3,9}. 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.

Antécédents familiaux de déficit immunitaire congénital ou héréditaire, tant que la compétence immunitaire du receveur n'a pas été démontrée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

De graves réactions allergiques, y compris une réaction anaphylactique, peuvent survenir après l'administration de M-M-R[®] II (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Généralités

Administrer M-M-R[®] II par voie sous-cutanée. **Ne pas injecter par voie intravasculaire.**

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 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^{10,11} (voir 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 important³. Toutefois, des études ont prouvé que le virus du vaccin contre la rubéole est transmis au nouveau-né par le lait maternel (voir 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.

Ce produit contient des traces d'albumine ($< 1 \times 10^{-6}$ mg/dose), un produit sanguin humain. 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.

Fonction 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 ultérieures¹². 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

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 allergique³.

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 œufs⁴¹. »

« 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 recommandée⁴¹. »

« 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'anaphylaxie⁴¹. »

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction n'a été effectuée avec M-M-R[®] II chez l'animal. On ignore également si le vaccin administré aux femmes enceintes peut constituer un danger pour le fœtus ou s'il peut affecter la fertilité. Par conséquent, on ne doit pas administrer le vaccin aux femmes enceintes; de plus, les femmes doivent éviter une grossesse dans les trois mois qui suivent la vaccination (voir CONTRE-INDICATIONS).

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) Lors d'une étude menée sur une période de 10 ans auprès de plus de 700 femmes enceintes qui avaient été vaccinées contre la rubéole au cours des trois mois précédant ou suivant la conception (189 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 congénitale¹³. 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 fœtus¹⁴, il n'existe pas de preuves suffisantes pour montrer qu'il peut causer des malformations chez l'humain. 3) 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 mortalité, 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.

Femmes qui allaitent

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 atténué contre la rubéole et être transmis au nourrisson¹⁵. 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^{16,17}. Il faut, par conséquent, user de prudence lorsqu'on administre M-M-R[®] II à une femme qui allaite.

Enfants (< 12 mois)

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.

Surveillance et analyses 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, le test à la tuberculine doit être effectué avant ou conjointement avec 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 rougeole¹⁸; 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 1 (classés par système organique et groupe de traitement).

Tableau 1 – 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)		

	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 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)
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)
Urticair (s.a.p.)	8	(1,3)	3	(0,5)	8	(1,3)	3	(0,5)

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.
 Les termes décrivant les effets indésirables ont été tirés de la version 6.0 de MedDRA.
 N = nombre de sujets vaccinés dans chaque groupe de traitement
 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.
 rHA = albumine humaine recombinée
 HSA = albumine sérique humaine
 s.a.p. = sans autre précision

Effets indésirables potentiels

Des données cliniques additionnelles et des données de postcommercialisation sur les 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 du vaccin 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.

Occasionnels

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

Organisme entier

Réactions locales légères, tels érythème, induration et sensibilité; irritation de la gorge, malaise, rougeole atypique, syncope, 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 œdème angioneurotique (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, méningite aseptique (voir ci-dessous), encéphalite postrougeoleuse à inclusions (MIBE) (voir CONTRE-INDICATIONS). Une encéphalite ou une encéphalopathie ont été rapportées dans environ un cas sur trois millions de doses administrées¹⁹. Il n'a été démontré dans aucun de ces cas que la réaction avait été causée par le vaccin. 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 deux mille cas rapportés).

Système respiratoire

Pneumonie, pneumonite (voir CONTRE-INDICATIONS), toux, rhinite.

Peau

Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, 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 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 1993²⁰.

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 %) ¹⁹, 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 ¹⁹.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Selon les données de pharmacovigilance portant sur plus de 200 millions de doses de M-M-R[®] II distribuées dans le monde sur une période de 25 ans (1971 à 1996), les effets indésirables graves, telles l'encéphalite et l'encéphalopathie, seraient encore rares.

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 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 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 PESS²¹.

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.

Des cas de panniculite ont été rapportés, quoique rarement, à la suite de l'administration du vaccin contre la rougeole²².

Des cas de réactions allergiques graves, y compris une réaction anaphylactique, ont été rapportés peu après l'administration de M-M-R[®] II.

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).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

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

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) ou 0,5 mL du flacon à 10 doses par voie sous-cutanée, de préférence dans la face externe de la partie supérieure du bras.

Revaccination

Les enfants vaccinés pour la première fois avant l'âge de 12 mois doivent être revaccinés (deux doses additionnelles) après l'âge de 12 mois (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Un certain nombre d'agences nationales et gouvernementales, l'American Academy of Pediatrics (AAP), l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada ont émis des lignes directrices concernant la revaccination systématique afin de contribuer à prévenir les flambées de rougeole et d'oreillons^{†,3,5,23,24,25}.

La deuxième dose d'un vaccin contenant le virus de la rougeole doit être différée chez les personnes infectées par le VIH qui présentent une immunodéficience modérée ou grave. La revaccination contre la rougeole peut cependant être appropriée chez les personnes infectées par le VIH qui présentent une immunodéficience modérée, si un risque élevé de rougeole causée par une souche sauvage existe dans leur localité ou si ces personnes doivent se rendre dans des régions où la rougeole existe à l'état endémique⁹.

Si le seul objectif est la prévention des flambées sporadiques de rougeole, on peut envisager d'effectuer la revaccination avec une préparation contenant le vaccin contre la rougeole (consulter la monographie appropriée). Si on désire aussi protéger contre les oreillons et la rubéole, il faut alors utiliser la préparation appropriée contenant un vaccin contre les oreillons ou un vaccin contre la rubéole et consulter les monographies correspondantes. On peut éviter d'administrer inutilement des doses de vaccin en remplissant un carnet de vaccination; une copie de ce carnet sera conservée dans le dossier du patient et une autre sera remise au parent ou au tuteur qui accompagne l'enfant.

Administration chez les adolescentes et les femmes adultes non enceintes

On recommande 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, à condition de prendre certaines précautions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes). Étant donné l'importance de la protection contre la rubéole dans ce groupe

[†] À NOTER : Une différence importante entre ces recommandations concerne le calendrier de revaccination : le CCNI recommande une revaccination systématique au moins un mois après la première dose, ou à l'âge de 18 mois, ou encore à l'entrée à la garderie ou à l'école. L'AAP et l'ACIP recommandent une revaccination systématique à l'âge de 4 à 6 ans. En outre, dans certains cas, ce sont les règlements de santé publique qui dictent l'âge à la revaccination. Il faut consulter le texte complet des lignes directrices appropriées^{3,5,23,24,25}.

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 consécutives²⁶.

On doit conseiller aux femmes en âge de concevoir d'éviter une grossesse durant les trois mois qui suivent la vaccination et leur expliquer les raisons de cette mesure préventive²⁶.

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 vivantes²⁷. 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 résolutes (voir 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

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 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.

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.

Administration

Ne pas injecter M-M-R[®] II par voie intravasculaire. **Ne pas administrer d'immunoglobulines en même temps que M-M-R[®] II** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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.

Reconstitution

Avant la reconstitution

Vérifier l'aspect du contenu du 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 sous-cutanée.

Flacon	Volume de diluant à ajouter dans le flacon	Nombre de doses
Dose unique	0,7 mL	1 (0,5 mL/dose)

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés, quoique rarement, et n'ont pas été reliés à des effets indésirables graves.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont trois maladies infantiles courantes, causées par le virus de la rougeole, le virus des oreillons (paramyxovirus) et le virus de la rubéole (togavirus), respectivement, qui peuvent entraîner des complications graves et même la mort. Par exemple, la rougeole peut causer une pneumonie et 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.

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 rubéole²⁸⁻³⁴. Cette souche a, en outre, produit une variété plus grande d'anticorps circulants comme des précipitines anti-thêta et anti-iota^{35,36}. 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 rubéole³⁶⁻³⁸. 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^{36,38-40}, ce qui permet d'entrevoir la possibilité d'une immunité durable.

Après la vaccination, on peut mesurer les anticorps protecteurs par les méthodes de neutralisation, d'inhibition de l'hémagglutination 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 sujets¹⁹.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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. **Ne pas congeler le diluant.**

Solutions reconstituées

Afin de maintenir la puissance du vaccin, on ne doit utiliser que le diluant 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 une température de 2 °C à 8 °C. Utiliser le vaccin **dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution**, sinon le jeter.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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 préparé pour les vaccins à virus vivants atténués de Merck Sharp & Dohme Corp.) est une préparation claire, incolore, fournie séparément dans un flacon à dose unique.

Le vaccin reconstitué est de couleur jaune clair.

Composition

Après la reconstitution du vaccin selon les recommandations, la dose de 0,5 mL renferme :

Ingrédients actifs

Virus de la rougeole, souche Edmonston d'Enders (virus vivant, atténué)	au moins 1 000 DICC ₅₀ *
Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn [®] (niveau B) (virus vivant, atténué)	au moins 5 000 DICC ₅₀
Virus de la rubéole, souche 27/3 du Wistar Institute (virus vivant, atténué)	au moins 1 000 DICC ₅₀

* dose infectant 50 % des cultures cellulaires

Autres ingrédients

<i>Excipients</i>	Quantité maximale/dose
Sorbitol	14,5 mg
Gélatine hydrolysée	14,5 mg
Milieu 199 avec sels de Hank	3,3 mg
Phosphate de sodium monobasique	3,1 mg
Phosphate de sodium dibasique (anhydre)	2,2 mg
Sucrose	1,9 mg
Bicarbonate de sodium	0,5 mg
Milieu MEM (<i>Minimum Essential Medium</i>), Eagle	0,1 mg
Phosphate de potassium dibasique (anhydre)	30 µg
Néomycine	25 µg
Monohydrate de glutamate monosodique	20 µg
Phosphate de potassium monobasique	20 µg
Rouge de phénol	3,4 µg
Eau pour injection	Jusqu'au volume souhaité
 <i>Résidus résultant du processus de fabrication</i>	
Albumine humaine recombinée	≤ 0,3 mg
Sérum de veau fœtal	< 1 ppm

Le vaccin ne contient aucun agent de conservation.

Le diluant est de l'eau stérile pour injection.

Conditionnement

Le vaccin M-M-R[®] II est présenté dans un flacon de verre 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 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et protocole de l'étude

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 au hasard 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 2 (analyse de non-infériorité) et 3 (analyse d'acceptabilité).

Tableau 2 – 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	% ≥ 10,0 unités ELISA/mL	563	99,4 %	533	97,9 %	1,5 % (0,4 %, 2,8 %)	Similaire [§]
Rubéole	% ≥ 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 ≤ 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 3 – 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 reliés 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 reliés au vaccin. Des effets indésirables généraux reliés 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 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.

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 Corp.

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 4.

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. Chez les sujets dont les résultats concernant le taux d'anticorps étaient disponibles, une séroconversion a été observée chez 98 % (30/31) des enfants ayant reçu le vaccin contenant la souche HPV-77:DE et chez 100 % (47/47) des sujets 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 4 – 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.

RÉFÉRENCES

1. Plotkin SA, Cornfeld D, Ingalls TH. Studies of immunization with living rubella virus: Trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. *Am J Dis Child* 1965;110:381-9.
2. Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Ingalls TH. A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts : Evidence for reduced nasopharyngeal excretion. *Am J Epidemiol* 1967;86:468-77.
3. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Measles vaccine, in: *Canadian Immunization Guide, Seventh Edition, 2006*, p. 228-36.
4. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Disease. Evanston, Ill., AAP, 1982, p.136-7.
5. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR* 1998; 47(RR-8):1-57.
6. Jong EC. *The Travel and Tropical Medicine Manual*. W.B. Sanders Company, 1987;12-16.
7. Committee on Immunization, Council of Medical Societies, American College of Physicians. *Guide for Adult Immunization, First Edition*. Phila., PA, 1985.
8. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recent administration of human immune globulin products, in: *Canadian Immunization Guide, Seventh Edition, 2006*, p. 53.
9. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Interim advisory on measles revaccination of persons with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *CCDR* 1996; 22(14):116-7.
10. Centers for Disease Control. Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *Ann Intern Med* 1987;106(1):75-8.
11. Krasinski K, Borkowsky W, Krugman S. Antibody following measles immunization in children infected with human T-cell lymphotropic virus-type III/lymphadenopathy associated virus (HTLV-III/LAV) [Abstract]. In: *Program and abstracts of the International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome, Paris, France, June 23-25, 1986*.
12. Vlachy V, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 1996;97(5):738-93.

13. Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1981. MMWR 1982;31(35):477-81.
14. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), Mumps Vaccine. MMWR 1982;31(46):617-20, 625.
15. Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenber J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal - neonatal interactions. J Infect Dis 1982;145:661-6.
16. Landes RD, Bass JW, Millunchick EW, Oetgen WJ. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr 1980;97:465-7.
17. Lerman SJ. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr (Letter) 1981;98:668.
18. Starr S, Berkovich S. The effect of measles, gamma globulin modified measles, and attenuated measles vaccine on the course of treated tuberculosis in children. Pediatrics 1965;35:97-102.
19. Unpublished data from the files of Merck Sharp & Dohme Research Laboratories.
20. Peltola H, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. N Engl J Med. 1994;331:1397-1402.
21. CDC, Measles Surveillance, September 1982. Report No.11, p.14.
22. Buck BE, Yang LC, Caleb MH, Green JM, South MA. Measles virus panniculitis subsequent to vaccine administration. J Pediatr 1982;101(3):366-73.
23. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on mumps vaccine. CCDR 1 Aug 2007; 33(ACS-8):1-10.
24. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. MMWR 2006; 55(RR-15):1-48.
25. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Measles: In: Red Book, 25th Edition, 2000, p. 385-96.
26. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Rubella vaccine, in: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition, 2006, p. 298-307.
27. McIntosh R, Merritt KK, Richards MR, Samuels MH, Bellows MT. The incidence of congenital malformations: A study of 5,964 pregnancies. Pediatrics 1954;14:505-21.
28. Fogel A, Moshkowitz A, Rannon I, Gerichter ChB. Comparative trials of RA 27/3 and Cendehill rubella vaccines in adult and adolescent females. Am J Epidemiol 1971;93:392-8.

29. Andzhaparidze OG, Desyatskova RG, Chervonski GI, Pryanichnikova LV. Immunogenicity and reactogenicity of live attenuated rubella virus vaccines. *Am J Epidemiol* 1970;91:527-30.
30. Freestone DS, Reynolds GM, McKinnon JA, Prydie J. Vaccination of schoolgirls against rubella. Assessment of serological status and a comparative trial of Wistar RA 27/3 and Cendehill strain live attenuated rubella vaccines in 13-year-old schoolgirls in Dudley. *Br J Prev Soc Med* 1975;29:258-61.
31. Grillner L, Hedstrom C-E, Bergstrom H, Forssman L, Rigner A, Lycke E. Vaccination against rubella of newly delivered women. *Scand J Infect Dis* 1973;5:237-41.
32. Grillner L. Neutralizing antibodies after rubella vaccination of newly delivered women: a comparison between three vaccines. *Scand J Infect Dis* 1975;7:169-72.
33. Wallace RB, Isacson P. Comparative trial of HPV-77, DE-5 and RA 27/3 live attenuated rubella vaccines. *Am J Dis Child* 1972;124:536-8.
34. Lalla M, Vesikari T, Virolainen M. Lymphoblast proliferation and humoral antibody response after rubella vaccination. *Clin Exp Immunol* 1973;15:193-202.
35. LeBouvier GL, Plotkin SA. Precipitin responses to rubella vaccine RA 27/3. *J Infect Dis* 1971;123:220-3.
36. Horstmann DM. Rubella: The challenge of its control. *J Infect Dis* 1971;123:640-54.
37. Ogra PL, Kerr-Grant D, Umana G, Dzierba J, Weintraub D. Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine induced infection with rubella virus. *N Engl J Med* 1971;285:1333-9.
38. Plotkin SA, Farquhar JD, Ogra PL. Immunologic properties of RA 27/3 rubella virus vaccine. *JAMA* 1973;225:585-90.
39. Liebhaber H, Ingalls TH, LeBouvier GL, Horstmann DM. Vaccination with RA 27/3 rubella vaccine. Persistence of immunity and resistance to challenge after two years. *Am J Dis Child* 1972;123:133-6.
40. Farquhar JD. Follow-up on rubella vaccinations and experience with subclinical reinfection. *J Pediatr* 1972;81:460-5.
41. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Anaphylactic Hypersensitivity to Egg and Egg-Related Antigens, in: *Canadian Immunization Guide, Seventh Edition*, 2006, p. 85-86.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

M-M-R® II

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de M-M-R® II. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin

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

Pourquoi le médecin vous a-t-il recommandé de recevoir M-M-R® II?

Votre médecin vous a recommandé de recevoir ou vous a administré M-M-R® II pour vous protéger ou protéger 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.

L'ingrédient médicinal

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

Les ingrédients non médicinaux importants

M-M-R® II contient de la néomycine, de la gélatine et de l'albumine humaine recombinée 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 1 de la monographie du vaccin.

Les formes posologiques

M-M-R® II est présenté de la façon suivante :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Que devrais-je signaler à mon médecin avant de recevoir M-M-R® II?

Informez votre médecin de tout problème médical et de toute allergie que vous ou votre enfant avez ou avez eue (en particulier une allergie à la néomycine).

Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez des antécédents de convulsions ou de lésion au cerveau ou un faible nombre de plaquettes sanguines.

Les circonstances où il est déconseillé de recevoir M-M-R® II

On ne peut pas recevoir le vaccin dans les cas suivants :

- allergie à l'un des composants du vaccin (y compris la néomycine)
- femmes enceintes (de plus, les femmes doivent éviter de devenir enceintes dans les 3 mois qui suivent la vaccination)
- fièvre
- tuberculose évolutive non traitée
- traitement au moyen de médicaments qui affectent le système immunitaire (autres qu'un traitement substitutif au moyen de corticostéroïdes)
- troubles sanguins ou tout type de cancer qui affecte le système immunitaire
- déficit immunitaire relié à une maladie ou à un traitement

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 dans les 3 mois qui suivent 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.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle

M-M-R® II est administré par injection de la façon suivante :

- 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 la section 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.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets indésirables potentiels de M-M-R® II?

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 cerveau (encéphalite).

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.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Flacon de poudre : Conserver 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 doit être conservé séparément à la température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

L'Agence de la santé publique du Canada recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves et inattendus associés aux vaccins afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce vaccin, vous pouvez en faire part à l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
 par courriel : CAEFI@phac-aspc.gc.ca

par courrier :

Agence de la santé publique du Canada
 Section de l'innocuité des vaccins
 130, chemin Colonnade
 Ottawa, ON K1A 0K9
 IA 6502A

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-496-9092
 - par courrier : Merck Canada Inc.
 Pharmacovigilance
 C.P. 1005
 Pointe-Claire - Dorval, QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada et Merck ne fournissent pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc.

au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière version : le 24 mars 2011

® Marques déposées de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisées sous licence.

© 2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**
 Tous droits réservés.

