

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PRIORIX-TETRA

Vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués

Poudre lyophilisée pour injection

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive
Bureau 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de révision :
22 septembre 2023

Numéro de contrôle :

*©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35

PRIORIX-TETRA

Vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration par dose de 0,5 mL	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection sous-cutanée ou injection intramusculaire	Poudre lyophilisée pour injection Au moins $10^{3,0}$ DICT ₅₀ de souche de Schwarz du virus rougeoleux vivant, atténué Au moins $10^{4,4}$ DICT ₅₀ de souche RIT 4385 (dérivée de la souche Jeryl Lynn) du virus ourlien vivant, atténué Au moins $10^{3,0}$ DICT ₅₀ de souche Wistar RA 27/3 du virus rubéoleux vivant, atténué Au moins $10^{3,3}$ UFP de souche OKA du virus de la varicelle vivant, atténué	Acides aminés, lactose, mannitol, sorbitol, eau pour injection Résidu : sulfate de néomycine

DESCRIPTION

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) est un mélange lyophilisé des souches atténuées des virus suivants : souche de Schwarz du virus rougeoleux, souche RIT 4385 (dérivée de la souche de Jeryl Lynn) du virus ourlien, souche RA 27/3 de Wistar du virus rubéoleux et souche OKA du virus de la varicelle.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) est indiqué pour l'immunisation active des sujets âgés de 9 mois à 6 ans contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. L'efficacité du vaccin n'a pas été évaluée chez les sujets âgés de plus de 6 ans.

PRIORIX-TETRA peut être administré jusqu'à l'âge de 12 ans selon les réactions observées dans le passé avec les composantes distinctes des vaccins PRIORIX (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole à virus vivants, atténués) et VARILRIX [vaccin contre la varicelle à virus vivant, atténué (souche OKA)].

CONTRE-INDICATIONS

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) est contre-indiqué :

- chez les sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité à la néomycine ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour ce qui concerne l'allergie à l'œuf). Un antécédent de dermatite de contact en réponse à la néomycine ne constitue pas une contre-indication. Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- chez les sujets ayant déjà manifesté des signes d'hypersensibilité après avoir reçu un vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et/ou la varicelle.
- chez les femmes enceintes. La grossesse doit être évitée pendant un mois suivant la vaccination (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).
- chez les sujets présentant un grave déficit immunitaire humoral ou cellulaire (primaire ou acquis) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) **ne doit pas** être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il faut différer l'administration de PRIORIX-TETRA chez les sujets souffrant de grave maladie fébrile aiguë. La présence d'une infection légère, par exemple un rhume, ne doit pas toutefois être une raison de différer la vaccination.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, les vaccinés doivent pouvoir avoir accès immédiatement à un traitement et une surveillance médicale appropriés en cas de réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin, bien qu'une telle réaction soit rare.

Laisser évaporer l'alcool et les autres antiseptiques ayant servi à nettoyer la peau avant d'injecter le vaccin, car ces substances pourraient inactiver les virus atténués présents dans le vaccin.

La vaccination jusqu'à 72 heures après l'exposition à la rougeole naturelle peut conférer un degré restreint de protection contre cette maladie.

La réponse immunitaire des nourrissons à la composante antirougeoleuse du vaccin pourrait être insuffisante, au cours de leur première année de vie, en raison de la persistance possible d'anticorps maternels contre la rougeole. Des doses additionnelles d'un vaccin contenant la composante antirougeoleuse devraient être administrées selon les recommandations officielles.

On observe un risque accru de fièvre et de convulsions fébriles 5 à 12 jours suivant l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA par rapport à deux injections distinctes d'un vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et d'un vaccin contre la varicelle (voir la section Effets indésirables). Rien n'indique un risque accru suivant la deuxième dose.

Les taux de fièvre sont généralement élevés suivant l'administration de la première dose d'un vaccin contenant la composante antirougeoleuse. La vaccination des sujets présentant des antécédents de convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions doit être envisagée avec prudence. Une immunisation de ces sujets par un vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole (ROR) et un vaccin contre la varicelle administrés séparément doit être envisagée pour la première dose. Dans tous les cas, les vaccinés doivent être surveillés pour tout signe de fièvre durant la période de risque.

Il n'existe aucun cas vérifié de transmission par contagion des virus rougeoleux, ourlien et rubéoleux de personnes vaccinées à des personnes réceptives non immunisées. On sait qu'une excrétion pharyngienne du virus rubéoleux se produit approximativement du 7^e au 28^e jour après la vaccination, l'excrétion atteignant son maximum vers le 11^e jour. On a observé la transmission du virus de la souche Oka à une très faible fréquence chez des sujets séronégatifs en contact avec des vaccinés présentant une éruption cutanée. La transmission du virus de la souche Oka d'un vacciné qui ne développe pas d'éruption cutanée à des contacts séronégatifs ne peut être exclue.

Les virus rougeoleux et ourlien contenus dans le vaccin sont produits sur des cultures d'embryon de poulet et, par conséquent, peuvent contenir des traces de protéines d'œuf. Les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire généralisée, œdème de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer, hypotension, ou choc) après avoir consommé des œufs pourraient présenter un risque accru de réactions d'hypersensibilité immédiate après la vaccination, quoique ces types de réactions aient été très rares. La plus grande prudence s'impose lorsqu'on envisage de vacciner des sujets ayant déjà présenté une

réaction anaphylactique après l'ingestion d'œufs, et ces personnes devraient avoir accès à un traitement efficace contre l'anaphylaxie en cas de réaction.

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire même avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement.

Réponse immunitaire

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, une réaction immunitaire protectrice pourrait ne pas survenir chez tous les vaccinés. Comme tout autre vaccin contre la varicelle, des cas de la maladie sont survenus chez des sujets qui avaient été vaccinés par PRIORIX-TETRA. Ces nouveaux cas sont généralement légers, comportent moins de lésions et moins de fièvre par rapport aux cas chez des personnes non vaccinées.

On a fait état d'une aggravation de la thrombocytopénie et de cas de récurrence de thrombocytopénie chez des sujets qui avaient présenté une thrombocytopénie après la première dose d'un vaccin à virus vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Dans de tels cas, il faudra évaluer si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles avant d'envisager la vaccination par PRIORIX-TETRA.

Comme on dispose de peu de données sur l'emploi de PRIORIX-TETRA chez des sujets immunodéprimés, la vaccination doit être envisagée avec prudence et seulement si le médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques.

Les sujets immunodéprimés pour lesquels il n'existe aucune contre-indication à ce vaccin (voir CONTRE-INDICATIONS) pourraient ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents. Par conséquent, certains de ces sujets pourraient contracter la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle malgré l'administration du vaccin approprié. Les sujets immunodéprimés doivent être surveillés de près afin de déceler l'apparition de tout signe de rougeole, d'oreillons, de rubéole et de varicelle.

Il existe très peu de rapports sur la varicelle disséminée et les organes internes affectés suivant l'administration d'un vaccin contre la varicelle de souche Oka, principalement chez les sujets immunodéprimés.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées par PRIORIX-TETRA. La grossesse doit être évitée pendant un mois suivant la vaccination. Il faut conseiller aux femmes qui veulent devenir enceintes de retarder la grossesse.

On ne possède pas de données suffisantes sur l'administration de PRIORIX-TETRA chez les femmes enceintes et on n'a pas mené d'études chez les animaux pour évaluer la toxicité génésique.

Femmes qui allaitent : il n'existe aucune donnée provenant d'études chez l'humain concernant l'emploi de PRIORIX-TETRA pendant l'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés de ces essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le profil d'innocuité décrit ci-dessous s'appuie sur des données portant sur plus de 6 700 doses de PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) administré par voie sous-cutanée à des enfants âgés de 9 à 27 mois. Les manifestations indésirables ont été répertoriées pendant les 42 jours suivant la vaccination.

Effets indésirables très courants du médicament observés pendant les essais cliniques ($\geq 1/10$)

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : douleur et rougeur au point d'injection, fièvre (température rectale ≥ 38 °C et $\leq 39,5$ °C; température axillaire ou buccale : $\geq 37,5$ °C et ≤ 39 °C).

Effets indésirables courants du médicament observés pendant les essais cliniques ($\geq 1/100$ mais $< 1/10$)

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : œdème au point d'injection, fièvre (température rectale $> 39,5$ °C; température axillaire ou buccale > 39 °C)*.

* Après l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA, des fréquences plus élevées de fièvre (environ 1,5 fois supérieures) ont été observées comparativement à l'administration concomitante des vaccins PRIORIX et VARILRIX à des points d'injection distincts.

Troubles psychiatriques : irritabilité

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, y compris des éruptions semblables à celles causées par la rougeole, la rubéole et la varicelle.

Effets indésirables du médicament peu courants observés pendant les essais cliniques ($\geq 1/1000$ mais $< 1/100$)

Troubles du système sanguin et lymphatique : lymphadénopathie

Troubles gastro-intestinaux : hypertrophie de la parotide, diarrhée, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : léthargie, malaise, fatigue

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures

Troubles du métabolisme et nutritionnels : anorexie

Troubles psychiatriques : pleurs, insomnie, nervosité

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite

Effets indésirables rares du médicament observés pendant les essais cliniques ($\geq 1/10,000$ mais $< 1/1,000$)

Troubles généraux et anomalies au point d'injection : ecchymose au point d'injection

Infections et infestations : otite moyenne

Troubles du système nerveux : convulsions fébriles

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, bronchite

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les données d'innocuité post-commercialisation qui suivent proviennent des composantes distinctes du vaccin, soit PRIORIX (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole à virus vivants, atténués) et VARILRIX (vaccin contre la varicelle à virus vivant, atténué [souche d'OKA]).

L'innocuité du vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle a été bien établie par les essais cliniques et la surveillance après la commercialisation de ces vaccins. PRIORIX et VARILRIX sont commercialisés au Canada depuis 2002 et 2003, respectivement. Plus de 144 millions de doses de PRIORIX et 14 millions de doses de VARILRIX ont été distribuées dans le monde depuis 1997 et 1994, respectivement. Hormis les effets indésirables reconnus et signalés, l'innocuité de ces vaccins n'a pas, à ce jour, suscité d'inquiétudes.

Étant donné que ces effets indésirables ont été signalés de façon spontanée, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable.

Pendant la période qui a suivi la commercialisation du produit, les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés rarement après la vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Troubles du système sanguin et lymphatique : thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques (y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes)

Infections et infestations : méningite, zona, syndrome évoquant la rougeole, syndrome évoquant les oreillons (y compris l'orchite, l'épididymite et la parotidite)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite

Troubles du système nerveux : encéphalite, accident vasculaire cérébral, cérébellite, symptômes évoquant une cérébellite (y compris perturbation passagère de la démarche et ataxie transitoire), syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse, névrite périphérique

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, éruption semblable à celle causée par la varicelle

Troubles vasculaires : vascularite (y compris maladie de Schoenlein-Henoch et maladie de Kawasaki)

Étude d'observation de l'innocuité post-commercialisation

Le risque de convulsions fébriles (CF) suivant l'administration de la première dose du vaccin PRIORIX-TETRA à des enfants âgés de 9 à 30 mois par rapport à une cohorte jumelée ayant reçu un vaccin ROR ou un vaccin distinct ROR administré simultanément avec un vaccin distinct contre la varicelle a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de l'analyse d'une base de données rétrospectives.

L'étude réunissait 82 656 enfants immunisés par un vaccin RORV, 149 259 par un vaccin ROR et 39 203 par un vaccin distinct ROR et un vaccin distinct contre la varicelle. Dans la cohorte jumelée, on comptait 82 436 sujets dans le groupe PRIORIX-TETRA et 82 469 sujets dans le groupe témoin (groupes ROR et ROR+V).

Le risque attribuable de convulsions fébriles au sein des cohortes jumelées en fonction des facteurs confusionnels (sexe, âge au moment de l'immunisation, mois de calendrier de l'immunisation et régime légal d'assurance maladie) au cours de la principale période de risque de 5 à 12 jours suivant l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA était de 3,64/10 000 (IC à 95 % : -6,11; 8.30), ce qui laisse supposer un cas additionnel de convulsions fébriles par 2 747 sujets ayant reçu le vaccin PRIORIX-

TETRA comparativement aux cohortes témoins jumelées ayant reçu un vaccin ROR ou un vaccin distinct ROR administré simultanément avec un vaccin distinct contre la varicelle (définition de cas de CF de Jacobsen pour relever les convulsions fébriles). Les risques relatifs de convulsions fébriles (définition de cas de CF de Jacobsen) pour la comparaison de PRIORIX-TETRA avec l'exposition regroupée des enfants vaccinés par rapport au ROR ou ROR+V étaient de 1,48 (IC à 95 % : 1,08-2,01) pour toute la période de risque de 0 à 30 jours et 2,43 (IC à 95 % : 1,46-4,04) pour la période de risque principale de 5 à 12 jours suivant l'immunisation.

L'étude a révélé une augmentation de 4,1 fois (IC à 95 % : 1,34-12,68) et 3,5 fois (IC à 95 % : 0,66-18,98) dans l'incidence cumulative de l'issue principale sur le plan des CF dans l'intervalle du risque principal 5 à 12 jours suivant l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA par rapport aux cohortes jumelées de ROR et de ROR+V, respectivement, et compte tenu des facteurs confusionnels additionnels (antécédents personnels de convulsions fébriles, administration concomitante d'autres vaccins et hospitalisations en raison de maladies infectieuses).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration avec d'autres vaccins

Des essais cliniques ont démontré que PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) peut être administré avec l'un ou l'autre des vaccins monovalents ou associés suivants : vaccins hexavalents (DCaT-VHB-VPI-Hib), vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DCaT), vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), vaccin inactivé contre la polio (VPI), vaccin contre l'hépatite B (VHB). La réponse immunitaire à PRIORIX-TETRA n'est pas diminuée par la co-administration de l'un ou l'autre des vaccins suivants : BEXSERO [vaccin contre le méningocoque du séro groupe B (MenB)], vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C (MenC), vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W-135 et Y (MenACWY) et vaccin 10-valent conjugué contre le pneumocoque (VPC).

Comme les effets indésirables généraux, dont la fièvre, les changements dans les habitudes alimentaires, une sensibilité douloureuse au toucher du point d'injection et de l'irritabilité, ont été plus fréquents après l'administration de BEXSERO avec les vaccins usuels plutôt que seul, on envisagera d'administrer ces vaccins séparément dans la mesure du possible.

Voir PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES - **Administration de PRIORIX-TETRA avec d'autres vaccins** et la monographie du vaccin co-administré.

Si PRIORIX-TETRA doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, on changera de point d'injection pour chaque vaccin.

En raison de l'absence d'études de compatibilité, PRIORIX-TETRA ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

Interactions médicament-médicament

Il faut attendre au moins trois mois avant d'administrer le vaccin à des sujets ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion de sang, car la présence d'anticorps acquis par immunisation passive peut faire échouer l'immunisation active par le vaccin.

Les personnes vaccinées ne doivent pas prendre de salicylates pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination, car on a rapporté des cas de syndrome de Reye à la suite de l'administration de salicylates à des personnes qui avaient contracté la varicelle de façon naturelle.

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire

Si un test tuberculique est nécessaire, il doit être effectué avant ou en même temps que la vaccination, car on a signalé un risque de diminution passagère de la sensibilité de la peau à la tuberculine avec les vaccins associés rougeole-oreillons-rubéole. Cette anergie peut durer jusqu'à un maximum de 6 semaines, période au cours de laquelle il ne faut pas faire de test tuberculique pour éviter d'obtenir un résultat faussement négatif.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La primovaccination consiste à administrer deux doses de PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués). Il est préférable de prévoir un intervalle d'au moins 6 semaines entre les doses. En aucun cas, cet intervalle ne doit être inférieur à 4 semaines.

Lorsque les recommandations officielles préconisent l'administration d'une dose additionnelle du vaccin contre la varicelle, PRIORIX-TETRA convient à cette fin au lieu d'administrer un vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole et un vaccin contre la varicelle. Se reporter au Guide canadien d'immunisation pour connaître les recommandations actuelles.

Administration

PRIORIX-TETRA doit être injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire dans la région deltoïdienne, c'est-à-dire dans la partie supérieure du bras.

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets atteints d'un trouble de saignement (ex. : thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation).

Avant d'injecter le vaccin, il faut laisser évaporer l'alcool et les autres désinfectants appliqués sur la peau, car ils risquent d'inactiver les virus atténués présents dans le vaccin.

Reconstitution du vaccin

Avant l'administration, le diluant et le vaccin reconstitué doivent faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules ou de changements d'aspect physique. En présence de particules ou de changements d'aspect physique, ne pas utiliser le diluant ou le vaccin reconstitué.

La couleur du vaccin reconstitué peut varier de pêche clair à fuchsia (rose vif) à cause de légères variations dans le pH. Ce phénomène est normal et ne nuit pas à l'efficacité du vaccin. Si vous observez un autre type de variation, n'administrez pas le vaccin.

Reconstitution du vaccin avec le diluant offert en ampoules

PRIORIX-TETRA doit être reconstitué en ajoutant tout le diluant contenu dans l'ampoule à la fiole contenant la poudre. Bien agiter le mélange pour assurer la dissolution complète de la poudre dans le diluant.

Le vaccin doit être injecté dès sa reconstitution.

Prélever tout le contenu de la fiole.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Reconstitution du vaccin avec le diluant offert en seringue préremplie

Pour reconstituer PRIORIX-TETRA, il faut injecter tout le contenu de la seringue préremplie de diluant dans la fiole de poudre.

Pour fixer l'aiguille à la seringue, lisez attentivement les instructions données aux images 1 et 2.

Remarque : La seringue fournie avec PRIORIX-TETRA peut être légèrement différente (sans filet de vis) de celle qui est illustrée. Si c'est le cas, on doit la fixer sans la visser.

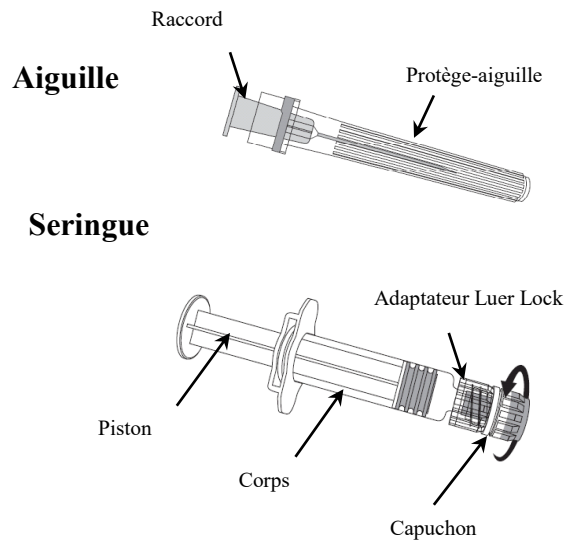


Image 1

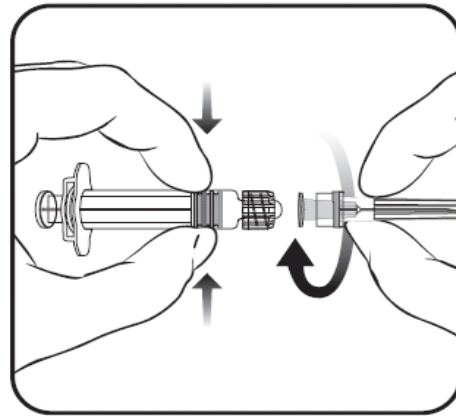


Image 2

Toujours tenir la seringue par le corps, et non par le piston ni par l'adaptateur Luer Lock, et maintenir l'aiguille dans l'axe de la seringue (image 2). Il convient de toujours procéder ainsi, à défaut de quoi l'adaptateur Luer Lock risque de se déformer et de fuir.

Si l'adaptateur Luer Lock se détache pendant l'assemblage de la seringue, utiliser une nouvelle dose de vaccin (nouvelle seringue et nouvelle fiole).

1. Dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (image 1).
2. Fixer l'aiguille à la seringue en insérant délicatement le raccord dans l'adaptateur Luer Lock et en le faisant tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il se bloque (image 2).
3. Retirer le protège-aiguille, qui peut opposer un peu de résistance.
4. Ajouter le diluant à la poudre. Bien agiter le mélange jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le diluant.

Le vaccin doit être injecté dès sa reconstitution.

5. Prélever tout le contenu de la fiole.
6. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin. Retirer l'aiguille en la dévissant. Fixer ensuite l'aiguille d'injection sur la seringue en répétant l'étape 2.

Injecter le vaccin reconstitué dès que possible, dans les huit heures suivant la reconstitution lorsque le vaccin est conservé au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Jeter ce qui pourrait rester de vaccin ou de déchet, en respectant les règlements locaux à cet effet.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Rougeole

La rougeole est, chez les humains, l'infection la plus contagieuse que l'on puisse prévenir par la vaccination. Le virus est transmis par voie aérogène, c'est-à-dire par l'exposition aux gouttelettes contaminées présentes dans l'air, ou par exposition directe à ces gouttelettes. On a observé une baisse marquée de l'incidence dans les pays où la vaccination est courante. Environ 10 % des cas signalés de rougeole se compliquent d'une otite moyenne ou d'une bronchopneumonie, entre autres. Environ un cas signalé de rougeole pour 1 000 se complique d'une encéphalite pouvant laisser des séquelles cérébrales permanentes. Au Canada, le taux de mortalité est estimé à un cas pour 3 000.

Avant l'arrivée du vaccin, on comptait 300 000 à 400 000 cas de rougeole chaque année. Au Canada, on a incorporé deux doses du vaccin antirougeoleux au calendrier d'immunisation systématique dans chaque province et territoire en 1997 et, depuis, il semble que la rougeole a cessé d'être endémique.

Les données épidémiologiques canadiennes sur la rougeole sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/measles-rougeole-fra.php>

Oreillons

Les oreillons sont une maladie infectieuse aiguë causée par le virus ourlien. Avant que l'usage du vaccin anti-ourlien soit largement répandu, les oreillons étaient une des principales causes de la méningite virale. Depuis l'homologation du vaccin en 1969, le nombre de cas d'oreillons signalés au Canada a diminué de plus de 99 %. De 402 en 1995, il est passé à 90 en 1999; pendant cette période, il y a eu en moyenne 237 cas par année. Dix-sept pour cent des cas touchaient des enfants de moins de 5 ans et 44 %, des enfants de 4 à 14 ans.

Les données épidémiologiques canadiennes sur les oreillons sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/mumps-fra.php>

Rubéole

La rubéole est une infection virale qui se manifeste par une éruption exanthémateuse passagère, une lymphadénopathie rétroauriculaire ou sous-occipitale, de l'arthralgie et une légère fièvre. La vaccination a principalement pour but de prévenir la rubéole pendant la grossesse, car cette infection risque de causer une embryopathie rubéoleuse. Le risque d'une atteinte fœtale secondaire à l'infection maternelle est très élevé pendant les premiers mois qui suivent la conception (85 % dans le premier trimestre). Depuis l'instauration d'un programme de vaccination contre la rougeole au Canada, on a signalé moins de cas d'embryopathie rubéoleuse dans tout le pays.

Les données épidémiologiques canadiennes sur la rubéole sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/rubeole-fra.php>

Varicelle

Le virus varicelle-zona (VVZ) cause une varicelle primaire, puis il passe à l'état de latence dans les ganglions des nerfs sensoriels; s'il est réactivé plus tard, le virus peut alors causer le zona. La varicelle se propage par le contact direct avec le virus excrété dans les lésions cutanées ou dans les sécrétions buccales; elle se transmet aussi par voie aérogène. Le risque à vie d'être atteint de varicelle est de 95 %, et celui de manifester au moins une réactivation sous forme de zona est de 15 à 20 %. Le taux de létalité de la varicelle le plus élevé s'observe chez les jeunes adultes. Au Canada, 71 % des 59 décès causés par la varicelle entre 1987 et 1997 sont survenus chez des sujets ayant plus de 15 ans.

Les données épidémiologiques canadiennes sur la varicelle sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/varicella-fra.php>

Durée de l'effet

Dans le cadre de la phase de suivi des études, les chercheurs évaluent actuellement la persistance à long terme des anticorps dirigés contre les virus rougeoleux, ourlien, rubéoleux et varicelle-zona. Un an après l'administration d'une deuxième dose de PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués), plus de 98,8 % de tous les enfants étaient séropositifs pour les anticorps antirougeoleux, antirubéoleux et anti-VVZ, et 90,6 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-ourliens.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Une fois reconstitué, le vaccin doit être administré dès que possible. Le vaccin reconstitué ne doit pas être conservé au réfrigérateur pendant plus de 8 heures (2 à 8 °C).

La date limite d'utilisation du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) est présenté sous forme de poudre stérile et de diluant (seringue préremplie ou ampoule) avec ou sans aiguilles.

Composition

Après la reconstitution du vaccin, 1 dose (0,5 mL) contient :

au moins $10^{3,0}$ DICT ₅₀ ³	de souche de Schwarz du virus rougeoleux vivant, atténué ¹ ;
au moins $10^{4,4}$ DICT ₅₀ ³	de souche RIT 4385 (dérivée de la souche de Jeryl Lynn) du virus ourlien vivant, atténué ¹ ;
au moins $10^{3,0}$ DICT ₅₀ ³	de souche Wistar RA 27/3 du virus rubéoleux vivant, atténué ² ;
au moins $10^{3,3}$ UFP	de souche OKA du virus varicelle-zona vivant, atténué ² .

¹ produit sur des cultures de cellules d'embryon de poulet

² produit sur des cultures de cellules diploïdes (MRC-5) humaines

³ 50 % de doses infectieuses sur cultures de cellules

Excipients additionnels : acides aminés, lactose, mannitol, sorbitol, eau pour injection.

Résidu : sulfate de néomycine

Conditionnement

PRIORIX-TETRA se présente en boîtes de 10, comme indiqué ci-dessous :

- 1) Fiole unidose de poudre lyophilisée et seringue préremplie de diluant (eau stérile pour injection), avec ou sans aiguilles, conditionnées ensemble ou dans des emballages séparés;
- et
- 2) Fioles unidoses de poudre lyophilisée et ampoules de diluant (eau stérile pour injection), avec ou sans aiguilles, conditionnées dans des emballages séparés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués

Caractéristiques du produit

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) se présente sous forme de pain ou de poudre de couleur blanchâtre à légèrement rosâtre dans une fiole de verre scellée, munie d'un bouchon de caoutchouc. Le diluant (eau stérile pour injection) est limpide et incolore. La couleur du vaccin reconstitué peut aller de pêche clair à rose fuchsia (rose vif).

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et méthodologie

PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) a été mis à l'épreuve dans trois essais cliniques de base (038, 043 et 044).

L'étude de phase III 038 évaluait l'uniformité, après deux doses, de trois lots du vaccin PRIORIX-TETRA et la non-infériorité du vaccin PRIORIX-TETRA par rapport à deux doses du vaccin PRIORIX et une dose du vaccin VARILRIX, administrée en association avec PRIORIX à la consultation initiale. L'étude s'est poursuivie pendant trois ans afin d'évaluer la persistance des anticorps associés à chacun des antigènes du vaccin.

L'étude de phase III 043 évaluait l'immunogénicité de lots approchant la fin de la durée de conservation du vaccin PRIORIX-TETRA. Un groupe témoin a reçu deux doses de PRIORIX et une dose de VARILRIX, administrée en association avec PRIORIX à la consultation initiale.

L'étude de phase III 044 évaluait l'uniformité, après une dose, de trois lots du vaccin PRIORIX-TETRA. Un autre objectif de l'étude était d'établir un taux de séroconversion pour les oreillons par une épreuve de neutralisation d'au moins 90 % ou plus. Un groupe témoin a reçu deux doses de PRIORIX et une dose de VARILRIX, administrée en association avec PRIORIX à la consultation initiale.

L'étude comparative de phase II 046, en mode ouvert et avec répartition aléatoire, a évalué l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin PRIORIX-TETRA et du vaccin PRIORIX, administré en injections distinctes en association avec une dose du vaccin

VARILRIX, chez des enfants en santé ayant déjà reçu une première dose d'un vaccin rougeole-rubéole-oreillons.

L'étude comparative de phase II 047, en mode ouvert avec répartition aléatoire, a évalué l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin PRIORIX-TETRA et du vaccin PRIORIX, administré en injections distinctes en association avec VARILRIX, chez des enfants en santé ayant déjà reçu une première dose d'un vaccin rougeole-rubéole-oreillons et une dose d'un vaccin contre la varicelle.

L'étude de phase III 048 évaluait l'immunogénicité et la réactogénicité du vaccin PRIORIX-TETRA, administré par voie intramusculaire (IM) selon un calendrier de deux doses (intervalle de 6 semaines) par rapport à l'administration par la voie sous-cutanée (SC).

Dans le cadre des études 038, 043 et 044, un total de 2 206 sujets en santé, de sexe masculin et de sexe féminin, ont reçu au moins une dose de PRIORIX-TETRA, et parmi ces vaccinés, 2 173 ont reçu la seconde dose du vaccin 6 semaines après la première inoculation. L'âge des sujets au début des études variait de 9 à 23 mois.

Dans le cadre des études 046 et 047, un total de 423 sujets en santé, de sexe masculin et de sexe féminin, ont reçu au moins une dose de PRIORIX-TETRA, et parmi ces vaccinés, 153 étaient âgés de 24 mois ou moins et 270, de plus de 24 mois. L'âge des sujets au début des études variait de 13 mois à 6 ans.

Dans le cadre de l'étude 048, 328 autres sujets en santé, de sexe masculin et de sexe féminin, ont reçu la deuxième dose du vaccin PRIORIX-TETRA six semaines après la première, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Au cours des études 038, 043 et 044, des échantillons sériques ont été prélevés immédiatement avant l'administration du vaccin, à des fins de référence, et de nouveau au moment de la seconde inoculation, puis 6 semaines plus tard. Les titres des anticorps antirougeoleux, anti-ourliens et antirubéoleux ont été mesurés par dosage immunoenzymatique (méthode ELISA). Les titres des anticorps anti-ourliens ont également été déterminés par la réaction de neutralisation. Quant aux titres des anticorps anti-VVZ, ils ont été déterminés par immunofluorescence indirecte (IFI).

**Tableau 1 Résumé des caractéristiques démographiques
(cohorte soumise à une analyse de l'immunogénicité en fonction du protocole)**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie et voie d'administration	Nombre de participants (total = 3770)	Âge moyen au moment de l'administration en mois (plage)	Sexe
038	À insu partiel, avec répartition aléatoire, de phase III, contrôlée, 2 doses, 4 groupes parallèles Poursuite de l'étude : • 2 ans de suivi • 3 ans de suivi	Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42 par injection sous-cutanée 2 doses de PRIORIX-TETRA ou 2 doses de PRIORIX + 1 dose de VARILRIX	311 PRIORIX-TETRA 108 PRIORIX + VARILRIX	14,4 ± 2,30 (11 - 23) *23,5 ± 0,7 (21,0 – 25,0) **35,4 ± 0,7 (33,0 – 38,0)	PRIORIX-TETRA Garçons : 51,4 % PRIORIX + VARILRIX Garçons : 52,8 %
043	À insu partiel, avec répartition aléatoire, de phase III, contrôlée, 2 doses, 4 groupes parallèles	Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42 par injection sous-cutanée 2 doses de PRIORIX-TETRA ou 2 doses de PRIORIX + 1 dose de VARILRIX	1162 PRIORIX-TETRA 193 PRIORIX + VARILRIX	14,0 ± 2,26 (11 - 21)	PRIORIX-TETRA Garçons : 51,5 % PRIORIX + VARILRIX Garçons : 50,3 %
044	À insu partiel, avec répartition aléatoire, de phase III, contrôlée, 2 doses, 4 groupes parallèles	Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42 par injection sous-cutanée 2 doses de PRIORIX-TETRA ou 2 doses de PRIORIX + 1 dose de VARILRIX	681 PRIORIX-TETRA 219 PRIORIX + VARILRIX	12,9 ± 2,07 (11 - 20)	PRIORIX-TETRA Garçons : 51,4 % PRIORIX + VARILRIX Garçons : 57,1 %
046	En mode ouvert, avec répartition aléatoire, de phase II, contrôlée, 2 groupes parallèles	Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42-56 par injection sous-cutanée Première dose de PRIORIX-TETRA + deuxième dose de VARILRIX ou Première dose de PRIORIX et de VARILRIX + deuxième	238 PRIORIX-TETRA VARILRIX 240 PRIORIX + VARILRIX, VARILRIX	31,7 ± 16,35 (15 - 83) 31,0 ± 15,68 (15 - 83)	PRIORIX-TETRA + VARILRIX Garçons : 48,7 % PRIORIX + VARILRIX, VARILRIX Garçons : 51,8 %

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie et voie d'administration	Nombre de participants (total = 3770)	Âge moyen au moment de l'administration en mois (plage)	Sexe
		dose de VARILRIX			
047	En mode ouvert, avec répartition aléatoire, de phase II, contrôlée, 2 groupes parallèles	Première dose au jour 0 par injection sous-cutanée	195 PRIORIX-TETRA	47,4 ± 19,09 (15 - 75)	PRIORIX-TETRA Garçons : 49,7 %
		1 dose de PRIORIX-TETRA ou 1 dose de PRIORIX + 1 dose de VARILRIX	195 PRIORIX + VARILRIX	46,4 ± 19,09 (15 - 73)	PRIORIX + VARILRIX Garçons : 45,5 %
048	En mode ouvert, avec répartition aléatoire, de phase III, contrôlée, 2 doses, 2 groupes parallèles	Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42 par injection sous-cutanée	142 PRIORIX-TETRA (voie sous-cutanée)	12,5 ± 2,0 (11 - 20)	PRIORIX-TETRA Garçons : 57,7 %
		Première dose au jour 0 et deuxième dose au jour 42 par injection intramusculaire	141 PRIORIX-TETRA (voie intramusculaire)	12,6 ± 2,1 (11 - 20)	PRIORIX-TETRA Garçons : 50,4 %

* Intervalle entre la deuxième vaccination et la deuxième année (mois)

** Intervalle entre la deuxième vaccination et la troisième année (mois)

Résultats des essais

Immunogénicité du vaccin

Un sous-groupe de 2 051 vaccinés qui ont reçu au moins une dose de PRIORIX-TETRA dans le cadre des études 038, 043 et 044, dont 2 013 ont aussi reçu la deuxième dose de ce vaccin, a été utilisé aux fins d'analyse de l'immunogénicité. L'immunogénicité de PRIORIX-TETRA a été semblable à celle observée pour ses composants distinctes (PRIORIX [vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole à virus vivants, atténués] et VARILRIX [vaccin contre la varicelle à virus vivant, atténué – souche OKA]), qui sont offertes sur le marché et utilisées couramment pour l'immunisation (voir le tableau 2).

Les sujets du groupe PRIORIX-TETRA ont reçu deux doses de PRIORIX-TETRA administrées à 6 semaines d'intervalle. Les sujets du groupe PRIORIX + VARILRIX ont reçu une dose de PRIORIX et une dose de VARILRIX comme première dose, puis seulement une autre dose de PRIORIX 6 semaines plus tard.

Tableau 2 Taux de séroconversion observés lors de l'étude 038 à la suite de l'administration de la première et de la deuxième dose de PRIORIX-TETRA comparativement à ceux observés pour PRIORIX et VARILRIX administrés séparément

Dose 1								
PRIORIX-TETRA					PRIORIX + VARILRIX			
Anticorps	Lot	N	%	IC à 95 %	N	%	IC à 95 %	
Antirougeoleux	A	106	97,2	92,0 à 99,4	106	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	100	99,0	94,6 à 100,0				
	C	100	97,0	91,5 à 99,4				
Anti-ourliens	A	105	91,4	84,4 à 96,0	106	95,3	89,3 à 98,5	
	B*	98	85,7	77,2 à 92,0				
	C	99	92,9	86,0 à 97,1				
Antirubéoleux	A	106	97,2	92,0 à 99,4	106	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	100	100,0	96,4 à 100,0				
	C	100	100,0	96,4 à 100,0				
Anti-VVZ	A	105	99,0	94,8 à 100,0	106	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	99	100,0	96,3 à 100,0				
	C	100	100,0	96,4 à 100,0				
Dose 2								
PRIORIX-TETRA					PRIORIX + VARILRIX			
Anticorps	Lot	N	%	IC à 95 %	N	%	IC à 95 %	
Antirougeoleux	A	106	100,0	96,6 à 100,0	108	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	102	100,0	96,4 à 100,0				
	C	99	100,0	96,3 à 100,0				
Anti-ourliens	A	106	100,0	96,6 à 100,0	108	99,1	94,9 à 100,0	
	B*	102	95,1	88,9 à 98,4				
	C	99	99,0	94,5 à 100,0				
Antirubéoleux	A	106	100,0	96,6 à 100,0	108	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	102	100,0	96,4 à 100,0				
	C	99	100,0	96,3 à 100,0				
Anti-VVZ	A	106	100,0	96,6 à 100,0	108	100,0	96,6 à 100,0	
	B*	102	100,0	96,4 à 100,0				
	C	98	100,0	96,3 à 100,0				

Notes : Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :
 Anticorps antirougeoleux (ELISA) : 150 mUI/mL
 Anti-ourliens (ELISA) : 231 U/mL
 Anti-ourliens (neutralisations) : 1 : 28
 Antirubéoleux (ELISA) : 4 UI/mL
 Anti-VVZ (IFI) : 1 : 4

N = nombre de sujets du groupe déterminé avec données disponibles

% = pourcentage de sujets chez qui on a observé la séroconversion à un point d'évaluation

IC = intervalle de confiance

Tableau 3 Taux de séropositivité pour les anticorps observés dans l'étude 038 après 2 et 3 ans

2 ^e année de suivi								
PRIORIX-TETRA					PRIORIX + VARILRIX			
Anticorps	Lot	N	%	IC à 95 %	N	%	IC à 95 %	
Antirougeoleux	A	82	100	95,6 à 100,0	92	100	96,1 à 100,0	
	B*	83	100	95,7 à 100,0				
	C	78	100	95,4 à 100,0				
Anti-ourliens	A	82	93,9	86,3 à 98,0	89	92,1	84,5 à 96,8	
	B*	82	96,3	89,7 à 99,2				
	C	78	93,6	85,7 à 97,9				
Antirubéoleux	A	83	100	95,7 à 100,0	92	100	96,1 à 100,0	
	B*	82	100	95,6 à 100,0				
	C	79	100	95,4 à 100,0				
Anti-VVZ	A	77	96,1	89,0 à 99,2	86	90,7	82,5 à 95,9	
	B*	75	97,3	90,7 à 99,7				
	C	72	98,6	92,5 à 100,0				
3 ^e année de suivi								
PRIORIX-TETRA					PRIORIX + VARILRIX			
Anticorps	Lot	N	%	IC à 95 %	N	%	IC à 95 %	
Antirougeoleux	A	67	100	94,6 à 100,0	66	97,0	89,5 à 99,6	
	B*	65	100	94,5 à 100,0				
	C	62	96,8	88,8 à 99,6				
Anti-ourliens	A	67	98,5	92,0 à 100,0	64	93,8	84,8 à 98,3	
	B*	65	96,9	89,3 à 99,6				
	C	62	96,8	88,8 à 99,6				
Antirubéoleux	A	68	100	94,7 à 100,0	66	100	94,6 à 100,0	
	B*	64	100	94,4 à 100,0				
	C	63	100	94,3 à 100,0				
Anti-VVZ	A	61	98,4	91,2 à 100,0	62	96,8	88,8 à 99,6	
	B*	58	100	93,8 à 100,0				
	C	56	100	93,6 à 100,0				

Notes : Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :
 Anticorps antirougeoleux (ELISA) : 150 mUI/mL
 Anti-ourliens (ELISA) : 231 U/mL
 Antirubéoleux (ELISA) : 4 UI/mL
 Anti-VVZ (IFD) : 1 : 4

N = nombre de sujets du groupe déterminé avec données disponibles
 % = pourcentage de sujets chez qui on a observé la séroconversion à un point d'évaluation
 IC = intervalle de confiance
 B* = formulation expérimentale

La cohorte vaccinée au cours de la deuxième et de la troisième année comprend tous les sujets vaccinés lors de l'étude 038 qui ont participé à la période de suivi. Les résultats de l'analyse ont été comparables dans le groupe ayant reçu PRIORIX-TETRA et dans celui ayant reçu PRIORIX + VARILRIX séparément.

Tableau 4 Taux de séroconversion observés dans l'étude 043

Dose 1						
Anticorps	Lot D (vieilli)			Lot D (frais)		
	<i>N</i>	%	IC à 95 %	<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	372	97,0	94,8 à 98,5	387	97,4	95,3 à 98,8
Anti-ourliens (neutralisation)	337	95,3	92,4 à 97,3	327	97,2	94,8 à 98,7
Anti-ourliens (ELISA)	360	88,9	85,2 à 91,9	378	91,3	88,0 à 93,9
Antirubéoleux	376	100	99,0 à 100	389	100	99,1 à 100
Anti-VVZ	358	97,2	94,9 à 98,7	374	98,9	97,3 à 99,7
Dose 2						
Anticorps	Lot E (vieilli)			PRIORIX + VARILRIX		
	<i>N</i>	%	IC à 95 %	<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	384	97,9	95,9 à 99,1	190	95,3	91,2 à 97,8
Anti-ourliens (neutralisation)	321	92,8	89,4 à 95,4	166	99,4	96,7 à 100
Anti-ourliens (ELISA)	371	88,1	84,4 à 91,2	182	95,1	90,8 à 97,7
Antirubéoleux	384	99,7	98,6 à 100	189	100	98,1 à 100
Anti-VVZ	373	96,8	94,4 à 98,3	184	95,7	91,6 à 98,1

Dose 2						
Anticorps	Lot D (vieilli)			Lot D (frais)		
	<i>N</i>	%	IC à 95 %	<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	365	99,2	97,6 à 99,8	380	99,7	98,5 à 100
Anti-ourliens (neutralisation)	331	99,4	97,8 à 99,9	319	99,7	98,3 à 100
Anti-ourliens (ELISA)	366	99,2	97,6 à 99,8	379	98,4	96,6 à 99,4
Antirubéoleux	369	100	99,0 à 100	382	100	99,0 à 100
Anti-VVZ	351	100	99,0 à 100	367	99,7	98,5 à 100
Anticorps	Lot E (vieilli)			PRIORIX + VARILRIX		
	<i>N</i>	%	IC à 95 %	<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	380	99,2	97,7 à 99,8	188	98,4	95,4 à 99,7
Anti-ourliens (neutralisation)	320	99,7	98,3 à 100	164	99,4	96,6 à 100
Anti-ourliens (ELISA)	376	97,6	95,5 à 98,9	185	99,5	97,0 à 100
Antirubéoleux	380	100	99,0 à 100	187	100	98,0 à 100
Anti-VVZ	371	100	99,0 à 100	182	97,3	93,7 à 99,1

Notes : Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :
 Anticorps antirougeoleux (ELISA) : 150 mUI/mL
 Anti-ourliens (ELISA) : 231 U/mL
 Anti-ourliens (neutralisation) : 1 : 28
 Antirubéoleux (ELISA) : 4 UI/mL
 Anti-VVZ (IFI) : 1 : 4

N = nombre de sujets du groupe déterminé avec données disponibles

% = pourcentage de sujets chez qui on a observé la séroconversion à un point d'évaluation

IC = intervalle de confiance

Tableau 5 Taux de séroconversion observés dans l'étude 044

Dose 1							
	PRIORIX-TETRA				PRIORIX + VARILRIX		
Anticorps	<i>N</i>	%	IC à 95 %		<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	670	94,5	92,5 à 96,1		213	93,4	89,2 à 96,4
Anti-ourliens (neutralisation)	558	96,1	94,1 à 97,5		187	93,6	89,1 à 96,6
Anti-ourliens (ELISA)	650	94,3	92,2 à 96,0		207	92,3	87,8 à 95,5
Antirubéoleux	667	99,7	98,9 à 100		212	98,1	95,2 à 99,5
Anti-VVZ	624	95,5	93,6 à 97,0		204	95,6	91,8 à 98,0
Dose 2							
	PRIORIX-TETRA				PRIORIX		
Anticorps	<i>N</i>	%	IC à 95 %		<i>N</i>	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	657	98,3	97,0 à 99,2		209	97,6	94,5 à 99,2
Anti-ourliens (neutralisation)	541	99,4	98,4 à 99,9		182	99,5	97,0 à 100
Anti-ourliens (ELISA)	656	99,2	98,2 à 99,8		208	99,5	97,4 à 100
Antirubéoleux	653	99,7	98,9 à 100		209	100	98,3 à 100
Anti-VVZ	615	99,7	98,8 à 100		199	97,5	94,2 à 99,2

Notes : Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :

Anticorps antirougeoleux (ELISA) : 150 mUI/mL

Anti-ourliens (ELISA) : 231 U/mL

Anti-ourliens (neutralisation) : 1 : 28

Antirubéoleux (ELISA) : 4 UI/mL

Anti-VVZ (IFI) : 1 : 4

N = nombre de sujets du groupe déterminé avec données disponibles

% = pourcentage de sujets chez qui on a observé la séroconversion à un point d'évaluation

IC = intervalle de confiance

Tableau 6 Analyse regroupée des taux de séroconversion post-vaccination par PRIORIX-TETRA par rapport à PRIORIX + VARILRIX

Dose 1				
	PRIORIX-TETRA		PRIORIX + VARILRIX	
Anticorps	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	96,4	95,5 à 97,2	95,5	93,3 à 97,1
Anti-ourliens (neutralisation)	95,4	94,3 à 96,3	96,8	94,8 à 99,7
Anti-ourliens (ELISA)	91,3	90,0 à 92,5	93,9	91,5 à 95,9
Antirubéoleux	99,7	99,4 à 99,9	99,2	98,0 à 99,8
Anti-VVZ	97,2	96,3 à 97,9	96,6	94,5 à 98,0
Dose 2				
	PRIORIX-TETRA		PRIORIX	
Anticorps	%	IC à 95 %	%	IC à 95 %
Antirougeoleux	99,1	98,6 à 99,5	98,4	96,9 à 99,3
Anti-ourliens (neutralisation)	99,4	98,9 à 99,7	99,5	98,4 à 99,9
Anti-ourliens (ELISA)	98,8	98,2 à 99,2	99,4	98,3 à 99,9
Antirubéoleux	99,9	99,6 à 100,0	100,0	99,3 à 100,0
Anti-VVZ	99,8	99,5 à 100,0	98,0	96,3 à 99,0

Notes : Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :
 Anticorps antirougeoleux (ELISA) : 150 mUI/mL
 Anti-ourliens (ELISA) : 231 U/mL
 Anti-ourliens (neutralisation) : 1 : 28
 Antirubéoleux (ELISA) : 4 UI/mL
 Anti-VVZ (IFD) : 1 : 4

% = pourcentage de sujets chez qui on a observé la séroconversion à un point d'évaluation

IC : intervalle de confiance

Valeur de p calculée à l'aide du test bilatéral de Wald

* On n'a pas observé de différences significatives ($p < 0,05$) entre les groupes, pour aucun des antigènes ni à aucun point d'évaluation, hormis une séroconversion anti-VVZ observée après la deuxième dose.

Les taux de séroconversion obtenus après l'administration sous-cutanée de la première dose de PRIORIX-TETRA variaient de 91,3 % (titres d'anticorps anti-ourliens déterminé par la méthode ELISA) à 99,7 % (anticorps antirubéoleux); les taux dans le groupe témoin (PRIORIX + VARILRIX) variaient de 93,9 % (titres d'anticorps anti-ourliens déterminé par la méthode ELISA) à 99,2 % (anticorps antirubéoleux). Les taux de séroconversion observés après l'administration de la seconde dose étaient supérieurs à 98 % pour tous les antigènes dans les deux groupes.

À l'évaluation de suivi effectuée un an après l'administration de la deuxième dose de PRIORIX-TETRA, on n'a pas répertorié de cas de rougeole, d'oreillons ou de rubéole perthérapeutiques, malgré des contacts signalés avec le virus sauvage. Le taux d'expositions à la varicelle ou au zona a été de 14,2 % dans le groupe ayant reçu le

vaccin PRIORIX-TETRA, comparativement à 20,0 % dans le groupe témoin (PRIORIX + VARILRIX dans le cas de la première dose; PRIORIX seul dans le cas de la deuxième dose). Le taux d'infection perthérapeutique a été de 0,34 % chez les sujets ayant reçu PRIORIX-TETRA, comparativement à 1,9 % chez les enfants du groupe témoin. Ces résultats confirment que la grande majorité des sujets qui reçoivent les vaccins contre la varicelle et sont exposés au virus sauvage sont entièrement protégés contre la varicelle ou manifestent une forme atténuée de la maladie. Ces résultats permettent de croire à une efficacité plus grande du vaccin et à une diminution de la fréquence de la varicelle perthérapeutique après l'administration de deux doses du vaccin, par rapport à l'inoculation d'une seule dose.

L'expérience clinique avec PRIORIX, qui a été liée seulement à un faible taux d'échec du vaccin, appuie l'absence de cas de rougeole, d'oreillons et de rubéole perthérapeutiques pendant la phase de suivi des essais cliniques. L'efficacité du composant contre la varicelle est également appuyée par des données touchant les répercussions de l'utilisation de VARILRIX sur les taux d'incidence de la varicelle.

Dans le cadre des études 046 et 047, la réponse immunitaire à PRIORIX-TETRA contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) a été évaluée auprès de 384 sujets dont l'âge variait de 13 mois à 6 ans; parmi ces sujets, 255 avaient plus de deux ans. Chez les enfants inscrits à l'étude 046, PRIORIX-TETRA était utilisé comme deuxième dose de vaccin ROR et comme première dose de vaccin antivarielleux. Chez les enfants de l'étude 047, PRIORIX-TETRA était utilisé pour les deuxièmes doses de vaccin ROR et de vaccin antivarielleux.

Chez les enfants âgés de 25 à 72 mois, des taux de séropositivité de 100 % ont été observés dans les deux études pour la rougeole, les oreillons et la rubéole après l'administration de PRIORIX-TETRA comme deuxième dose de vaccin ROR. Les taux de séropositivité pour la varicelle ont été de 98,1 % après l'administration de PRIORIX-TETRA comme première dose de vaccin antivarielleux dans le cadre de l'étude 046 et de 100 % après l'administration de PRIORIX-TETRA comme deuxième dose de vaccin antivarielleux dans le cadre de l'étude 047. Dans les deux études, les MGT (moyennes géométriques des titres) pour tous les antigènes 42 jours après la vaccination n'ont pas été moins élevées chez les enfants âgés de 25 à 72 mois comparativement à ceux âgés de 15 à 24 mois. Le tableau 7 présente les résultats de l'immunogénicité par groupe d'âge.

Dans l'ensemble, les taux de séropositivité pour la rougeole, la rubéole et les oreillons chez les enfants âgés de 25 à 72 mois ont été semblables à ceux observés chez les enfants âgés de 15 à 24 mois dans les mêmes études et dans des études antérieures. Ces données indiquent donc que le vaccin induit des réponses immunitaires similaires chez les enfants de 2 à 6 ans et chez ceux âgés de 15 à 24 mois. Dans leur ensemble, ces données appuient l'indication de PRIORIX-TETRA, chez les enfants de 2 à 6 ans, si l'on considère l'intensité de la réponse immunitaire induite.

Tableau 7 Taux de séropositivité pour les anticorps observés dans les études 046 et 047 : 42 à 60 jours après l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA chez des sujets de 24 mois ou moins et chez des sujets de plus de 24 mois

Étude 046

Groupe	Calendrier	Rougeole		Oreillons		Rubéole		Varicelle	
		N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
Tout-petits	Jour 0	88	87,5 (78,7 à 93,6)	88	92,0 (84,3 à 96,7)	88	96,6 (90,4 à 99,3)	87	4,6 (1,3 à 11,4)
	S6	88	98,9 (93,8 à 100)	88	100 (95,9 à 100)	88	100 (95,9 à 100)	87	97,7 (91,9 à 99,7)
Enfants	Jour 0	107	95,3 (89,4 à 98,5)	107	92,5 (85,8 à 96,7)	107	99,1 (94,9 à 100)	107	11,2 (5,9 à 18,8)
	S6	107	100 (96,9 à 100)	107	100 (96,6 à 100)	107	100 (95,6 à 100)	107	98,1 (93,4 à 99,8)

Tout-petits = sujets âgés de 15 à 24 mois; enfants = sujets âgés de 25 à 72 mois

S6 = 6 semaines après la première dose du vaccin

N = nombre de sujets; % = pourcentage de sujets chez lesquels un symptôme particulier a été signalé;

IC à 95 % = intervalle de confiance exactement à 95 %

Étude 047

Groupe	Calendrier	Rougeole		Oreillons		Rubéole		Varicelle	
		N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
Tout-petits	Jour 0	41	95,1 (83,5 à 99,4)	41	97,6 (87,1 à 99,9)	41	100 (91,4 à 100)	41	95,1 (83,5 à 99,4)
	S6	41	100 (91,4 à 100)	41	100 (91,4 à 100)	41	100 (91,4 à 100)	41	100 (91,4 à 100)
Enfants	Jour 0	148	96,6 (92,3 à 98,9)	148	97,3 (93,2 à 99,3)	148	100 (97,5 à 100)	145	96,6 (92,1 à 98,9)
	S6	148	100 (97,5 à 100)	148	100 (97,5 à 100)	148	100 (97,5 à 100)	145	100 (97,5 à 100)

Tout-petits = sujets âgés de 15 à 24 mois; enfants = sujets âgés de 25 à 72 mois

S6 = 6 semaines après la première dose du vaccin

N = nombre de sujets; % = pourcentage de sujets chez lesquels un symptôme particulier a été signalé;

IC à 95 % = intervalle de confiance exactement à 95 %

Une étude comparative (048) auprès de 328 enfants ayant reçu PRIORIX-TETRA par injection intramusculaire ou injection sous-cutanée (Tableau 8) n'a démontré aucune différence significative entre ces deux voies d'administration quant aux taux de séroconversion observés après l'administration de la deuxième dose pour les titres d'anticorps antirougeoleux, anti-ourliens, antirubéoleux et anti-VVZ.

Tableau 8 Taux de séropositivité après l'administration de deux doses de PRIORIX-TETRA (voie i.m. et voie s.c.)

Étude 048

Groupe	Calendrier	Rougeole		Oreillons		Rubéole		Varicelle	
		N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
Voie i.m.	S12	141	99,3 (96,1 à 100)	141	100,0 (97,4 à 100)	141	100,0 (97,4 à 100)	141	100,0 (97,4 à 100)
Voie s.-c.	S12	142	98,6 (95,0 à 99,8)	142	99,3 (96,1 à 100)	142	100,0 (97,4 à 100)	142	100,0 (97,4 à 100)

Séroconversion = titres d'anticorps \geq aux titres seuils chez des sujets initialement séronégatifs. Dans les tests, les valeurs seuils étaient les suivantes :

- Anticorps antirougeoleux (IFI) : 150 mUI/mL
- Anti-ourliens (IFI) : 231 U/mL
- Antirubéoleux (IFI) : 4 UI/mL
- Anti-VVZ (IFI) : 1 : 4

N = nombre total de sujets avec résultats disponibles, c.-à-d. sujets séronégatifs, séropositifs ou dont l'état pré vaccinal n'était pas connu

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %

S12 = point d'évaluation 12 semaines après l'administration du vaccin

Innocuité du vaccin

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous découle principalement des études cliniques de base 038, 043 et 044. Le tableau 9 résume le profil de réactogénicité de PRIORIX-TETRA après l'administration de la première et de la deuxième dose en fonction des symptômes locaux mentionnés sur demande (douleur, rougeur, enflure) et des symptômes généraux (fièvre et éruption cutanée) pour chaque étude distincte.

Tableau 9 Fréquence des symptômes généraux signalés après la vaccination par PRIORIX-TETRA par rapport à PRIORIX + VARILRIX

N° de l'étude	Nombre de doses	Posologie	Symptômes en % de la population					
			Rougeur au point d'injection	Douleur	Œdème	Fièvre ≥ 38 °C	Fièvre > 39,5 °C	Éruption cutanée
			Jour 0-3 après la vaccination	Jour 0-3 après la vaccination	Jour 0-3 après la vaccination	Jour 0-14 après la vaccination	Jour 0-14 après la vaccination	Jour 0-43 après la vaccination
038	1	PRIORIX-TETRA	30,5	12,1	10,0	67,7	11,6	16,4
		PRIORIX + VARILRIX	23,6	5,7	8,1	48,8	10,6	13,0
	2	PRIORIX-TETRA	33,8	14,6	14,3			
		PRIORIX	22,1	4,1	9,0	47,5	5,7	5,7
043*	1	PRIORIX-TETRA	23,3 à 24,1	8,3 à 11,3	7,6 à 7,8	59,1 à 61,7	10,0 à 12,9	18,9 à 21,5
		PRIORIX + VARILRIX	21,6	8,5	4,7	38,0	4,2	19,7
	2	PRIORIX-TETRA	28,5 à 32,0	9,4 à 10,5	10,9 à 13,3			
		PRIORIX	12,6	2,4	2,4	20,8	1,4	7,7
044	1	PRIORIX-TETRA	31,7	8,5	10,4	59,8	10,7	20,1
		PRIORIX + VARILRIX	29,7	6,5	6,5	51,3	8,8	13,9
	2	PRIORIX-TETRA	32,3	9,5	13,2			
		PRIORIX	24,7	6,8	8,5	33,1	4,7	15,3

* Les résultats de l'étude 043 sont présentés sous forme de plage puisque l'analyse a porté sur les lots de PRIORIX-TETRA utilisés dans le cadre de l'étude.

Tableau 10 Analyse regroupée des résultats sur l'innocuité des études 038, 043 et 044

Dose 1						
	PRIORIX-TETRA N = 2206			PRIORIX + VARILRIX N = 574		
Symptôme	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
Douleur (jour 0-3)	209	9,47	8,28 à 10,77	50	8,71	6,53 à 11,32
Rougeur (jour 0-3)	596	27,02	25,17 à 28,92	157	27,35	23,74 à 31,20
Œdème (jour 0-3)	186	8,43	7,31 à 9,67	46	8,01	5,93 à 10,54
Fièvre ≥ 38,0 °C (jour 0-14)	1349	61,15	59,08 à 63,19	263	45,82	41,69 à 49,99
Fièvre > 39,5 °C (jour 0-14)	247	11,20	9,91 à 12,59	43	7,49	5,47 à 9,96
Éruption cutanée (0-42)	448	20,31	18,65 à 22,05	94	16,38	13,44 à 19,66
Dose 2						
	PRIORIX-TETRA N = 2173			PRIORIX N = 565		
Symptôme	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
Douleur (jour 0-3)	222	10,22	8,97 à 11,57	26	4,60	3,03 à 6,67
Rougeur (jour 0-3)	674	31,02	29,08 à 33,01	111	19,65	16,45 à 23,17
Œdème (jour 0-3)	267	12,29	10,94 à 13,74	36	6,37	4,50 à 8,71
Fièvre ≥ 38,0 °C (jour 0-14)	636	29,27	27,36 à 31,23	179	3,68	27,86 à 35,69
Fièvre > 39,5 °C (jour 0-14)	68	3,13	2,44 à 3,95	21	3,72	2,32 à 5,63
Éruption cutanée (0-42)	249	11,46	10,15 à 12,87	59	10,44	8,04 à 13,26

N = nombre de sujets ayant reçu la dose présumée

n/% = nombre/pourcentage de sujets signalant le symptôme déterminé

IC à 95 % = intervalle de confiance exactement à 95 %

L'analyse regroupée des études 038, 043 et 044 n'a montré aucune différence au niveau de la rougeur, de la douleur et de l'œdème chez les enfants des deux groupes (PRIORIX-TETRA et PRIORIX + VARILRIX) après la première dose administrée par voie sous-cutanée. Les enfants qui ont reçu le vaccin PRIORIX-TETRA comme deuxième dose ont manifesté un plus grand nombre de ces symptômes par rapport aux enfants vaccinés à l'aide de PRIORIX. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée au niveau de l'éruption cutanée entre les groupes, que ce soit à la première ou à la deuxième dose.

Après l'administration de la première dose, on a constaté un taux d'incidence plus élevé de la fièvre pendant la période de suivi dans le groupe ayant reçu PRIORIX-TETRA, par rapport au groupe vacciné par PRIORIX + VARILRIX. Aucune différence n'a été observée au niveau de la fièvre entre les deux groupes suivant la deuxième dose.

La fréquence des effets indésirables dans le cadre des études 046 et 047, auxquelles participaient des enfants âgés de 24 mois et plus, était dans la plage des valeurs observées lors des études 038, 043 et 044.

Les résultats de l'étude 048 n'ont révélé aucune différence entre la voie intramusculaire et la voie sous-cutanée quant aux symptômes locaux et généraux du vaccin mentionnés sur demande, et correspondaient à la plage des valeurs observées dans les études antérieures.

Administration de PRIORIX-TETRA avec d'autres vaccins

Des essais cliniques ont démontré que PRIORIX-TETRA (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués) peut être administré avec l'un ou l'autre des vaccins monovalents ou associés suivants : vaccins hexavalents (DCaT-VHB-VPI-Hib), vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DCaT), vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), vaccin inactivé contre la polio (VPI), vaccin contre l'hépatite B (VHB), vaccin contre le méningocoque du sérotype B (MenB – BEXSERO), vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C (MenC), vaccin conjugué contre le méningocoque des sérotypes A, C, W-135 et Y (MenACWY) et vaccin 10-valent conjugué contre le pneumocoque (VPC).

Dans le cadre de l'étude 013, des enfants qui avaient déjà reçu une primovaccination complète contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b ont reçu INFANRIX HEXA comme dose de rappel, en même temps que PRIORIX-TETRA. Les groupes témoins ont reçu soit PRIORIX-TETRA ou INFANRIX HEXA seul. D'après les résultats, les données n'ont révélé aucune interférence pertinente sur le plan clinique dans la réponse immunitaire aux antigènes de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle suivant l'administration concomitante de PRIORIX TETRA et d'INFANRIX HEXA.

L'étude MenACWY-TT-039 a démontré la non-infériorité des taux de séroconversion pour les anticorps anti-rougeoleux, anti-ourliens, anti-rubéoleux et anti-varicelleux 42 jours après la première dose de PRIORIX-TETRA lorsqu'il a été administré simultanément avec le vaccin conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y (MenACWY-TT - Nimenrix) par rapport à l'administration distincte des vaccins à différentes visites.

L'étude V72P13E1 a évalué l'administration concomitante de PRIORIX-TETRA et de BEXSERO qui s'est révélée non inférieure pour ce qui est de la séroconversion (production de titres d'anticorps anti-varicelle $\geq 1,25$ unités gpELISA/mL), mais pas sur le plan de la séroprotection (≥ 5 unités gpELISA/mL) après la première dose. L'écart entre les groupes était de 2 % (IC à 95 %, de -11 à 7 %). La portée clinique de cet écart reste à établir.

L'étude MMRV-063 a démontré la non-infériorité de PRIORIX-TETRA administré en association avec le vaccin conjugué contre MenC (Meningitec) par rapport à la première dose de PRIORIX-TETRA administrée seule à l'égard des taux de séroconversion anti-rougeoleux, anti-ourliens, anti-rubéoleux et anti-varicelleux au jour 42 après la dose 1.

L'étude 10PN-PD-DIT-022 a évalué l'immunogénicité de PRIORIX-TETRA et du vaccin 10-valent conjugué contre le pneumocoque (SYNFLORIX) lorsqu'ils ont été administrés simultanément. L'étude 10PN-PD-DIT-022 a confirmé que l'immunogénicité de PRIORIX-TETRA n'est pas compromise lorsqu'il est administré avec le vaccin 10-valent conjugué contre le pneumocoque.

TOXICOLOGIE

Une étude de la toxicité de doses répétées chez des animaux n'a pas révélé de toxicité locale ni générale du vaccin.

RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control. Measles, Mumps, and Rubella - Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1998;Vol.47 (No. RR-8) 1-58.
2. Dennehy PH, Reisinger KS, Blatter MM, Veloudis BA. Immunogenicity of subcutaneous versus intramuscular OKA/Merck varicella vaccination in healthy children. Pediatrics. 1991 88(3):604-607.
3. Santé Canada. Compte rendu de la 4^e Conférence nationale canadienne sur l'immunisation. L'immunisation au 21^e siècle : Le progrès par l'éducation; 3 au 6 décembre 2000, Halifax, Canada. Relevé des maladies transmissibles au Canada; 2001; 27S5: 1-39.
4. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006 1;55(RR- 15):1-48.
5. Comité consultatif national de l'immunisation : Guide canadien d'immunisation, Septième édition. Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux, 2002.
6. Peltola H and Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. Lancet. 1986;1(8487):939-42.
7. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Éradication de la rougeole au Canada : mise à jour de 1998. Relevé des maladies transmissibles au Canada; 1999; 25-05 [cité le 18 mai 2006, environ 6 pages]. Site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/99vol25/dr2505fb.html>
8. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 389-440

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PRIORIX-TETRA

Vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à virus vivants, atténués

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de PRIORIX-TETRA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PRIORIX-TETRA. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant. Vous pourriez avoir besoin de le relire.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

PRIORIX-TETRA est un vaccin administré aux enfants âgés de 9 mois à 6 ans en vue de les protéger contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (communément appelée la picote).

PRIORIX-TETRA peut être administré jusqu'à l'âge de 12 ans selon les réactions observées dans le passé avec les composantes distinctes du vaccin, soit PRIORIX (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole à virus vivants, atténués) et VARILRIX (vaccin contre la varicelle, à virus vivant, atténué [souche OKA]).

- **Rougeole :** Cette maladie infectieuse est causée par un virus. La rougeole s'attrape lorsqu'on inhale des gouttelettes dispersées dans l'air provenant de personnes infectées. Les principaux signes de la maladie sont l'éruption cutanée, l'écoulement nasal et la fièvre. Certains sujets peuvent manifester d'autres symptômes, par exemple une infection de l'oreille, une infection des voies respiratoires comme la bronchite et la pneumonie, et des convulsions. La rougeole peut être fatale. Ces complications sont plus fréquentes chez les enfants sous-alimentés ou malades.
- **Oreillons :** Cette maladie infectieuse est également causée par un virus. On contracte la maladie en respirant les gouttelettes dispersées dans l'air provenant de personnes infectées. Le principal signe de la maladie est l'enflure des glandes parotides (glandes situées près des oreilles, à l'arrière des joues), d'un seul côté ou des deux côtés. Chez certains sujets, la maladie peut aussi causer l'inflammation du pancréas, l'inflammation des ovaires ou des testicules pouvant parfois entraîner plus tard des

troubles de la fertilité, une méningite, la surdité, cette dernière pouvant même persister après la guérison de la maladie.

- **Rubéole :** Cette maladie infectieuse est aussi causée par un virus. Les principaux signes de la rubéole sont une éruption cutanée et une enflure des glandes. Si une femme enceinte contracte la rubéole pendant les 12 premières semaines de la grossesse, la maladie a des effets néfastes chez l'enfant à naître dans 9 cas sur 10. Parmi ces effets néfastes, on note un retard mental, la cécité, la surdité et des troubles cardiaques.
- **Varicelle :** Cette maladie infectieuse est causée par un virus appelé virus varicelle-zona. La varicelle est transmise lors d'un contact étroit avec un sujet infecté, ainsi que par l'inhalation des gouttelettes libérées dans l'air par un sujet infecté. Cette maladie touche principalement les enfants de moins de 10 ans, et elle est en général d'intensité légère chez ces patients. Le principal signe de la maladie est une éruption cutanée caractérisée par des lésions rouges, surélevées, sur le visage et la tête, et parfois sur d'autres parties du corps. La varicelle est, toutefois, plus grave chez les adultes, chez les femmes enceintes et les sujets dont le système immunitaire est affaibli.

Les effets de ce vaccin :

PRIORIX-TETRA contient une forme vivante, mais atténuée, des virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Après l'administration du vaccin, le système immunitaire (système de défense naturelle de l'organisme) produit des anticorps contre ces virus. Les anticorps protègent les personnes vaccinées contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Les virus atténués présents dans le vaccin associé PRIORIX-TETRA peuvent, dans de rares cas, être transmis d'une personne vaccinée à d'autres personnes. Cette transmission du virus de la varicelle survient seulement lorsque le sujet en santé développe des vésicules.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, le vaccin associé PRIORIX-TETRA pourrait ne pas protéger entièrement toutes les personnes vaccinées.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

- PRIORIX-TETRA ne doit pas être administré si votre enfant :
- a déjà présenté une réaction allergique à PRIORIX-TETRA, à la néomycine (un antibiotique) ou à n'importe lequel des ingrédients de ce vaccin (voir la section « L'ingrédient médicamenteux est » et « Les ingrédients non médicamenteux importants sont »). Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, un

essoufflement et une enflure du visage ou de la langue. Cependant, si votre enfant a eu une éruption cutanée (dermatite) après un traitement par la néomycine, il peut toujours recevoir PRIORIX-TETRA;

- a déjà manifesté une réaction allergique à l'un ou l'autre des vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle;
- est atteint d'une grave maladie ou prend des médicaments pouvant affaiblir le système immunitaire;

PRIORIX-TETRA ne doit pas être administré durant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination. Durant cette période, votre fille doit utiliser un moyen de contraception efficace pour éviter de tomber enceinte. Si votre fille est enceinte ou allaite, pense qu'elle pourrait être enceinte ou prévoit le devenir, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien avant qu'elle reçoive le vaccin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque dose de 0,5 mL de PRIORIX-TETRA contient au moins $10^{3,0}$ DICT₅₀ de souche de Schwarz du virus rougeoleux, au moins $10^{4,4}$ DICT₅₀ de la souche RIT 4385 du virus ourlien, au moins $10^{3,0}$ DICT₅₀ de souche Wistar RA 27/3 du virus rubéoleux et au moins $10^{3,3}$ UFP (unités formatrices de plaques) de souche OKA du virus de la varicelle.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

PRIORIX-TETRA renferme les ingrédients non médicamenteux suivants : acides aminés, lactose, mannitol, sorbitol, une infime quantité de sulfate de néomycine et eau pour injection.

La présentation :

PRIORIX-TETRA se présente sous forme de poudre blanchâtre dans une fiole unidose en verre, accompagnée d'une ampoule de verre ou d'une seringue préremplie contenant un liquide stérile (diluant) incolore, limpide, pour la reconstitution du vaccin.

La couleur du vaccin reconstitué peut varier de pêche clair à rose fuchsia (rose vif).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT l'administration de PRIORIX-TETRA si votre enfant :

- est atteint d'une infection grave et d'une forte fièvre. Dans cette éventualité, la vaccination sera retardée jusqu'à la guérison de votre enfant. Une légère infection, par exemple un rhume, n'empêche pas la vaccination, mais consultez d'abord votre médecin;
- a des antécédents de convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions. Dans cette éventualité, votre enfant doit être surveillé de près suivant la vaccination étant donné que la fièvre peut survenir 5 à 12 jours après la vaccination;
- a déjà manifesté des réactions allergiques, ou si le système immunitaire de votre enfant est affaibli, ou si votre fille est enceinte;
- a des antécédents personnels ou familiaux d'allergies;
- a déjà présenté une réaction allergique grave aux œufs ou à un aliment contenant des œufs;
- a présenté un effet secondaire après la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sous forme d'ecchymoses (bleus) survenant facilement ou de saignement ayant duré plus longtemps que d'habitude;
- a reçu une transfusion de sang ou de plasma, ou s'il a reçu des immunoglobulines humaines au cours des trois mois précédents. Dans cette éventualité, la réponse des anticorps à PRIORIX-TETRA pourrait être amoindrie; pour cette raison, on attend en général trois mois avant d'administrer PRIORIX-TETRA;
- doit subir un test cutané pour le dépistage de la tuberculose. Si ce test est effectué dans les 6 semaines après l'administration de PRIORIX-TETRA, le résultat du test pourrait ne pas être fiable;
- a un système immunitaire affaibli. Votre enfant devrait être surveillé de près puisque les réponses aux vaccins pourraient ne pas toujours suffire pour procurer une protection contre la maladie.

Comme c'est le cas avec les autres vaccins, les vaccinés doivent pouvoir avoir accès immédiatement à un traitement et une surveillance médicale appropriés en cas de réactions anaphylactiques (rares réactions allergiques graves pouvant mettre la vie en danger) suivant l'administration du vaccin.

PRIORIX-TETRA, comme tous les vaccins, pourrait ne pas protéger entièrement votre enfant contre la varicelle.

Cependant, les personnes qui ont été vaccinées et qui contractent la varicelle présentent une maladie très légère par rapport aux personnes qui n'ont pas été vaccinées.

Un évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection au moyen d'une aiguille. Par conséquent, informez le médecin ou l'infirmière si vous ou votre enfant avez déjà perdu connaissance par le passé lors d'une injection.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Informez votre médecin si votre enfant prend, ou a pris récemment, d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance (en vente libre) ou s'il a reçu un autre vaccin depuis peu.

On ne doit pas administrer Aspirin ou de produits semblables à cet agent (également appelés salicylates) pendant les 6 semaines qui suivent la vaccination, étant donné qu'il existe un risque de survenue du syndrome de Reye, maladie rare du cerveau et du foie.

PRIORIX-TETRA peut être administré en même temps que d'autres vaccins. On changera de point d'injection pour chaque vaccin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle :

Votre enfant recevra deux doses de PRIORIX-TETRA. Votre médecin vous renseignera sur le moment de recevoir la deuxième dose.

PRIORIX-TETRA est injecté sous la peau ou dans un muscle. Votre médecin pourrait nettoyer la peau avec de l'alcool ou d'autres désinfectants, et il laissera ensuite la peau sécher avant d'injecter le vaccin.

Oubli d'une dose :

Assurez-vous que votre enfant reçoive toute la série de vaccinations. Sinon il pourrait ne pas être complètement protégé contre l'infection.

Surdose :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La sécurité des vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle a été bien établie au cours des essais cliniques et de la surveillance après la commercialisation des vaccins. PRIORIX (vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole à virus vivants, atténués) et VARILRIX [vaccin contre la varicelle à virus vivant, atténué (souche OKA)], sont commercialisés au Canada depuis 2002 et 2003, respectivement. Plus de 144 millions de doses de PRIORIX et 14 millions de doses de VARILRIX ont été distribuées dans le monde entier depuis 1997 et 1994, respectivement. Mis à part leurs profils de sécurité établis et déclarés, à ce jour, ces vaccins n'ont pas suscité d'inquiétudes au sujet de leur sécurité.

Comme tous les vaccins, PRIORIX-TETRA peut parfois occasionner des effets secondaires, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, il existe un très faible risque de réactions allergiques graves. Une telle réaction peut être reconnue par des symptômes tels une éruption, locale ou généralisée, accompagnée d'une démangeaison ou de lésions, d'une enflure au niveau des yeux et du visage ainsi que d'une difficulté à respirer ou à avaler, une chute soudaine de la tension artérielle et une perte de conscience. Ce type de réaction pourrait survenir avant de quitter le cabinet du médecin, mais dans tous les cas, vous devriez consulter pour recevoir un traitement immédiat.

Les effets secondaires qui ont été signalés pendant les essais cliniques avec PRIORIX-TETRA ont été les suivants.

- Très courants (peuvent survenir à une fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 10) :
 - douleur locale
 - rougeur locale
 - fièvre supérieure à 37,5 °C*
- Courants (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 10) :
 - enflure locale
 - fièvre supérieure à 39 °C*
 - irritabilité
 - éruption cutanée (rougeurs ou lésions, ou les deux)

- Peu courants (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 100) :
 - infection des voies respiratoires supérieures
 - pleurs
 - malaise généralisé
 - enflure des glandes parotides (derrière les joues)
 - diarrhée
 - vomissements
 - perte d'appétit
 - insomnie
 - fatigue
 - manque d'énergie
 - nervosité
 - écoulement nasal
 - enflure des glandes situées dans le cou, sous les bras et au niveau de l'aîne
- Rares (peuvent survenir à une fréquence pouvant atteindre 1 dose de vaccin sur 1 000) :
 - bronchite
 - infection de l'oreille moyenne
 - toux
 - convulsions accompagnées de fièvre

Après la commercialisation de PRIORIX-TETRA, les effets secondaires additionnels suivants ont été signalés rarement :

- infection des membranes entourant le cerveau ou la moelle épinière (méningite)
- zona
- syndrome évoquant la rougeole
- syndrome évoquant les oreillons (y compris enflure passagère et douloureuse des testicules et enflure des ganglions du cou)
- infection ou inflammation du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques donnant lieu à une difficulté temporaire à marcher (manque d'équilibre) et/ou perte passagère de contrôle des mouvements corporels, accident vasculaire cérébral, inflammation de certains nerfs, possiblement accompagnée d'engourdissement ou de fourmillement ou perte de mouvements normaux (syndrome de Guillain-Barré)
- rétrécissement ou blocage des vaisseaux sanguins, pouvant inclure la formation d'ecchymoses (bleus) sous la surface de la peau (maladie de Schoenlein-Henoch) ou saignement inhabituels ou fièvre qui dure plus de cinq jours associée à une éruption cutanée sur le corps parfois suivie d'une desquamation (peau qui pèle) au niveau des mains et des doigts, rougissement des yeux, des lèvres, de la gorge et de la langue (maladie de Kawasaki)
- saignements ou formation d'ecchymoses (bleus) survenant plus facilement qu'en temps normal en raison d'une baisse du type de cellules sanguines appelées plaquettes, formation d'ecchymoses (bleus) sous la surface de la peau ou saignement inhabituels
- graves affections de la peau pouvant affecter la bouche et d'autres parties du corps

- éruption cutanée semblable à celle causée par la varicelle
- douleurs articulaires et musculaires

* Après l'administration de la première dose de PRIORIX-TETRA, des fréquences plus élevées de fièvre ont été observées comparativement à l'administration concomitante des vaccins PRIORIX et VARILRIX à des points d'injection distincts.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si PRIORIX-TETRA cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE VACCIN

PRIORIX-TETRA doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8 °C), dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler.

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

PRIORIX-TETRA ne doit pas être utilisé après la date d'expiration indiquée sur l'emballage. La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.

On ne doit jamais jeter de médicaments dans l'évier ni dans les poubelles. Demandez à votre pharmacien quelle est la meilleure façon de vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille les exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient a un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

À l'intention du grand public :

Si vous avez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de 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 le biais du site Web :

<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par courrier :

Agence de la santé publique du Canada

Section de la sécurité des vaccins

130, Chemin Colonnade

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Indice de l'adresse 6502A

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.

100 Milverton Drive

Bureau 800

Mississauga (Ontario)

L5R 4H1

1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : septembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.