

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Priorix-Tetra poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.  
Vaccin rougeoleux, orellien, rubéoleux et varicelleux (vivant)

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

|   |  |
|---|--|
| Virus rougeoleux <sup>1</sup> souche Schwarz (vivant, atténué)                                      | pas moins de 10 <sup>3,0</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup> |
| Virus des oreillons <sup>1</sup> souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn (vivant, atténué) | pas moins de 10 <sup>4,4</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup> |
| Virus rubéoleux <sup>2</sup> souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué)                                | pas moins de 10 <sup>3,0</sup> CCID <sub>50</sub> <sup>3</sup> |
| Virus de la varicelle <sup>2</sup> souche OKA (vivant, atténué)                                     | pas moins de 10 <sup>3,3</sup> UFP <sup>4</sup>                |

<sup>1</sup> produit sur des cellules d'embryon de poulet.

<sup>2</sup> produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

<sup>3</sup> doses infectant 50 % des cultures cellulaires.

<sup>4</sup> UFP = unité formant plaques.

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

#### Excipients à effet notoire

Le vaccin contient 14 mg de sorbitol par dose.

Ce vaccin contient 6,5 nanogrammes d'acide para-aminobenzoïque par dose et 583 microgrammes de phénylalanine par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie.

Avant reconstitution, la poudre est une pastille blanchâtre à légèrement rosée, dont une partie peut être jaunâtre. Le solvant est un liquide limpide et incolore.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Priorix-Tetra est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 11 mois contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

L'utilisation chez les nourrissons âgés de 9-10 mois peut être considérée dans certaines circonstances (voir rubrique 4.2.).

Note : l'utilisation de Priorix-Tetra doit être basée sur les recommandations officielles.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Individus à partir de 11 mois

Le schéma de vaccination des individus à partir de 11 mois comporte deux doses (de 0,5 ml chacune) de Priorix-Tetra. L'âge auquel les individus peuvent recevoir Priorix-Tetra doit être en accord avec les recommandations\* officielles d'application qui varient selon l'épidémiologie de ces maladies.

Il est préférable\* de respecter un intervalle de 6 semaines à 3 mois entre les deux doses. Lorsque la première dose est administrée à l'âge de 11 mois, la seconde dose doit être administrée dans les 3 mois. Cet intervalle ne doit en aucun cas être inférieur à 4 semaines. Voir rubrique 5.1.

Alternativement, et en accord avec les recommandations officielles d'application\* :

- une dose unique de Priorix-Tetra peut être administrée aux individus qui ont déjà reçu une dose unique d'un autre vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO) et/ou une dose unique d'un autre vaccin contre la varicelle,
- une dose unique de Priorix-Tetra peut être administrée, suivie d'une dose unique d'un autre vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO) et/ou une dose unique d'un autre vaccin contre la varicelle.

*\* Les recommandations officielles d'application peuvent varier en ce qui concerne l'intervalle entre les doses et la nécessité de deux ou d'une dose de vaccins contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole et la valence de la varicelle.*

#### Enfants âgés de 9 à 10 mois

Au cas où une situation épidémiologique devrait nécessiter de vacciner des nourrissons de moins de 11 mois, la première dose de Priorix-Tetra peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois. Une seconde dose de Priorix-Tetra devrait être administrée trois mois après la première dose (voir rubrique 5.1).

### Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM), dans la région deltoïdienne supérieure du bras ou dans la région antéro-latérale supérieure de la cuisse.

Le vaccin doit être injecté de préférence par voie sous-cutanée chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou d'un trouble de la coagulation (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Priorix-Tetra doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. Toutefois, la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume ne doit pas entraîner un report de la vaccination.

Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine. Un antécédent de dermatite de contact à la néomycine n'est pas une contre-indication. Pour l'allergie aux protéines de l'œuf, voir rubrique 4.4.

Hypersensibilité lors d'une administration antérieure avec des vaccins rougeole, oreillons, rubéole et/ou varicelle.

Traitement immunosuppresseur en cours ou récent (y compris de fortes doses de corticostéroïdes). Priorix-Tetra n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie locale ou par voie parentérale à faible dose (par exemple, pour la prophylaxie de l'asthme ou en traitement substitutif) (voir rubrique 4.4).

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

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'effectuer une surveillance, pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Attendre l'évaporation sur la peau de l'alcool ou d'autres agents désinfectants avant toute injection, car ils peuvent inactiver les virus atténués du vaccin.

Les valences rougeole et oreillons du vaccin sont produites à partir de culture cellulaire d'embryon de poulet et peuvent donc contenir des traces de protéines d'œufs. Les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou autres réactions allergiques immédiates (par exemple urticaire généralisée, gonflement de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou choc) suivant l'ingestion d'œufs peuvent être plus à risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate suite à la vaccination, bien que ces types de réactions ne soient observés que très rarement. Les sujets ayant présenté une réaction anaphylactique doivent être vaccinés avec une extrême prudence, avec un traitement approprié à disposition pour le cas où surviendrait une réaction anaphylactique.

Les salicylates doivent être évités pendant une période de 6 semaines après chaque vaccination avec Priorix-Tetra, car le syndrome de Reye a été rapporté suite à l'utilisation de salicylates pendant l'infection naturelle de la varicelle.

Une certaine protection peut être obtenue par vaccination jusqu'à 72 heures après avoir été exposé à la rougeole ou la varicelle naturelle.

##### Convulsions fébriles

Un risque accru de fièvre et de convulsions fébriles a été observé 5 à 12 jours après la première dose de Priorix-Tetra par rapport à l'administration concomitante des vaccins RRO et contre la varicelle (voir rubriques 4.8 et 5.1).

La vaccination des sujets avec des antécédents personnels ou familiaux de convulsions (notamment des convulsions fébriles) doit être envisagée avec prudence. Chez ces sujets, une vaccination

alternative par des vaccins RRO et contre la varicelle séparément doit être envisagée pour la première dose (voir rubrique 4.2). Dans tous les cas, la fièvre doit être surveillée chez les personnes vaccinées pendant la période de risque.

Les taux de fièvre sont généralement élevés après la première dose des vaccins contenant la rougeole. Il n'y a aucune indication d'un risque accru de fièvre après la deuxième dose.

#### Patients immunodéprimés

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

Les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (voir rubrique 4.3) peuvent ne pas répondre aussi bien que les sujets immunocompétents, par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, de parotidite, de rubéole et de varicelle. En raison du risque potentiel de baisse de la réponse vaccinale et/ou de maladies disséminées, il convient de tenir compte de l'intervalle entre la vaccination par Priorix-Tetra et le traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.3).

#### Transmission

La transmission par des sujets vaccinés des virus rougeole, oreillons, rubéole à des sujets « réceptifs » n'a pas été formellement démontrée, bien que l'on sache que le virus de la rubéole est excrété par le nez ou la gorge, 7 à 28 jours après la vaccination, avec un pic d'excrétion vers le 11<sup>e</sup> jour. Il a été montré que la transmission du virus vaccinal de la varicelle de souche OKA survient chez un très faible nombre de personnes séronégatives en contact avec des personnes vaccinées présentant une éruption cutanée. La transmission du virus vaccinal de la varicelle de souche OKA d'une personne vaccinée qui ne développe pas d'éruption cutanée à des personnes séronégatives ne peut être exclue.

Les personnes vaccinées, même celles qui ne développent pas ces éruptions de type varicelle, doivent, dans la mesure du possible, s'efforcer d'éviter tout contact proche avec des individus à haut risque de varicelle pendant 6 semaines après la vaccination. Si le contact avec des individus à haut risque de varicelle ne peut être évité, il convient d'évaluer le risque potentiel de transmission du virus par rapport au risque d'attraper et de transmettre le virus de la varicelle de type sauvage.

Sont inclus dans les individus à haut risque de varicelle :

- les personnes immunodéprimées (voir rubriques 4.3 et 4.4),
- les femmes enceintes sans antécédent positif documenté de varicelle ni analyse biologique attestant d'une infection antérieure,
- les nouveau-nés de mères sans antécédent positif documenté de varicelle ni analyse biologique attestant d'une infection antérieure.

Priorix-Tetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

#### Thrombocytopénie

Des cas d'aggravation de thrombocytopénie et des cas de rechute de thrombocytopénie chez des sujets souffrant de thrombocytopénie après la première dose ont été rapportés suite à la vaccination avec des vaccins contenant les virus vivants de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. Dans ces cas, le

risque/bénéfice de la vaccination avec Priorix-Tetra doit être soigneusement évalué. Ces patients doivent être vaccinés avec prudence et de préférence par voie sous-cutanée.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des précautions soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tout vaccin, Priorix-Tetra peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Comme pour tout autre vaccin contre la varicelle, des cas de varicelle sont apparus chez des sujets ayant déjà été vaccinés par Priorix-Tetra. Ces cas présentent généralement une forme atténuée de la maladie, avec moins de lésions et moins de fièvre par rapport aux cas de personnes non vaccinées.

Très peu de cas de varicelle disséminée avec atteinte des organes internes ont été rapportés après une vaccination contre la varicelle de souche Oka, principalement chez des sujets immunodéprimés.

Interactions avec les tests sérologiques (voir rubrique 4.5).

### Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

### Excipients à effet notoire

Priorix-Tetra contient de l'acide para-aminobenzoïque. Il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Ce vaccin contient 583 microgrammes de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans potassium".

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les études cliniques ont démontré que Priorix-Tetra peut être administré simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant les vaccins hexavalents (DTPa-HepB-IPV/Hib)) : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTPa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin méningococcique du groupe B (MenB), vaccin méningococcique conjugué du groupe C (MenC), vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y (MenACWY) et vaccin pneumococcique conjugué 10-valent.

Compte tenu du risque accru de fièvre, de sensibilité au site d'injection, de modification des habitudes alimentaires et d'irritabilité lors de l'administration concomitante de Bexsero et de Priorix-Tetra, séparer les vaccinations peut être envisagé lorsque cela est possible.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour soutenir l'utilisation de Priorix-Tetra avec d'autres vaccins.

Si Priorix-Tetra doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection séparés.

#### Tests sérologiques

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole pourraient entraîner une dépression temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Cette dépression de la sensibilité cutanée peut durer au maximum 6 semaines et le test à la tuberculine ne devra pas être fait pendant cette période post-vaccinale, afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée d'au moins 3 mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps acquis de façon passive.

Les sujets vaccinés doivent éviter l'utilisation de salicylates pendant 6 semaines après chaque vaccination avec Priorix-Tetra (voir rubrique 4.4.).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Fertilité

Priorix-Tetra n'a pas été évalué lors d'études de fertilité.

### Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec Priorix-Tetra.

Aucune étude n'a été conduite avec Priorix-Tetra chez la femme enceinte.

Dans une revue portant sur plus de 3 500 femmes qui étaient sans le savoir, en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé. La surveillance après mise sur le marché a identifié un cas de syndrome de rubéole congénitale associé à une souche vaccinale contre la rubéole (Wistar RA 27/3), à la suite de la vaccination par inadvertance d'une femme enceinte avec un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

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

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

### Allaitement

Aucune donnée humaine n'est disponible sur l'utilisation de Priorix-Tetra durant l'allaitement.

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

Aucune étude sur les effets de Priorix-Tetra sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il est supposé que Priorix-Tetra n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### *Résumé du profil de sécurité*

Le profil de sécurité présenté ci-dessous se base sur les données issues d'études cliniques au cours desquelles plus de 6 700 doses de Priorix-Tetra ont été administrées par voie sous-cutanée à plus de 4 000 enfants âgés de 9 à 27 mois. Les événements ont été enregistrés jusqu'à 42 jours après la vaccination.

Les effets indésirables les plus fréquents suite à l'administration de Priorix Tetra étaient la douleur et la rougeur au site d'injection ainsi que de la fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (rectale) ou  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (axillaire/orale).

##### *Liste tabulée des effets indésirables*

Les effets indésirables sont repris selon les fréquences suivantes :

|                 |                                     |
|-----------------|-------------------------------------|
| Très fréquent : | ( $\geq 1/10$ )                     |
| Fréquent :      | ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )         |
| Peu fréquent :  | ( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )     |
| Rare :          | ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ ) |
| Très rare :     | ( $< 1/10\ 000$ )                   |

##### *Données provenant d'études cliniques*

| Classes de systèmes d'organes                           | Fréquence     | Effets indésirables   |
|---|---------------|---|
| Infections et infestations                              | Peu fréquent  | infection des voies respiratoires supérieures   |
|   | Rare          | otite moyenne   |
| Affections hématologiques et du système lymphatique     | Peu fréquent  | lymphadénopathie  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | Peu fréquent  | anorexie  |
| Affections psychiatriques                               | Fréquent      | irritabilité  |
|   | Peu fréquent  | pleurs, nervosité, insomnie   |
| Affections du système nerveux                           | Rare          | convulsions fébriles*   |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Peu fréquent  | rhinite   |
|   | Rare          | toux, bronchite   |
| Affections gastro-intestinales                          | Peu fréquent  | gonflement des glandes parotides, diarrhées, vomissements   |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent      | éruption cutanée  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | douleur et rougeur au site d'injection, fièvre (température rectale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ ; température orale/axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$ )** |
|   | Fréquent      | gonflement au site d'injection, fièvre (température rectale $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ; température axillaire/orale $> 39^{\circ}\text{C}$ )**   |
|   | Peu fréquent  | léthargie, malaise, fatigue   |

\* Le risque de convulsions fébriles suite à la première dose de vaccination par Priorix-Tetra chez les enfants âgés de 9 à 30 mois par rapport au RRO ou à la vaccination simultanée, mais séparée RRO et contre la varicelle a été évalué lors d'une analyse rétrospective de base de données.

L'étude a inclus 82 656 enfants vaccinés par RROV, 149 259 par RRO ou 39 203 par des vaccins séparés RRO et contre la varicelle.

Selon la définition des cas utilisée pour identifier les convulsions fébriles dans la principale période de risque, 5 à 12 jours suivant la première dose, les incidences de convulsions fébriles étaient de 2,18 (IC 95 % : 1,38 ; 3,45) ou 6,19 (IC 95 % : 4,71 ; 8,13) pour 10 000 sujets dans le groupe RROV et 0,49 (IC 95 % : 0,19 ; 1,25) ou 2,55 (IC 95 % : 1,67 ; 3,89) pour 10 000 sujets dans les cohortes de contrôle correspondantes.

Ces données suggèrent un cas supplémentaire de convulsion fébrile pour 5 882 ou 2 747 sujets vaccinés par Priorix-Tetra par rapport aux cohortes de contrôle correspondantes ayant reçu le RRO ou une vaccination simultanée, mais séparée RRO et contre la varicelle (risque attribuable de 1,70 (IC 95 % : -1,86 ; 3,46) et 3,64 (IC 95 % : -6,11 ; 8,30) pour 10 000 sujets, respectivement) – voir rubrique 5.1.

\*\*Après administration de la première dose du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, des incidences plus importantes de fièvre (approximativement 1,5 fois) ont été observées par rapport à une administration concomitante du vaccin rougeole-rubéole-oreillons et du vaccin varicelle à des sites d'injection séparés.

Aucune étude clinique avec Priorix-Tetra (RROV) n'a été menée sur des sujets âgés de plus de 6 ans. Le profil de sécurité de Priorix-Tetra chez des sujets âgés de plus de 6 ans est extrapolé à partir des données disponibles pour le vaccin RRO de GlaxoSmithKline (Priorix) et le vaccin monovalent contre la varicelle de souche OKA (Varilrix). Le spectre des effets indésirables tels que fièvre, éruption cutanée, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection et rougeur au site d'injection chez les sujets âgés de plus de 6 ans qui ont été vaccinés par Priorix ou Varilrix était comparable à celui observé chez les enfants de moins de 6 ans qui ont été vaccinés par Priorix-Tetra. Lors de ces études cliniques, il a été prouvé que la seconde dose du vaccin RRO est mieux tolérée, en ce qui concerne la fièvre, que la première dose, alors que la réactogénicité du vaccin contre la varicelle a tendance à être similaire, quelle que soit la dose administrée. Le gonflement au site d'injection est « fréquemment » rapporté chez les enfants ayant été vaccinés par Priorix-Tetra, alors qu'il est « très fréquemment » rapporté dans les études sur le Varilrix chez les adolescents et les adultes.

### **Données de surveillance post commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans de rares occasions pendant la surveillance post-commercialisation. Étant donné que les effets ont été rapportés spontanément au sein d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière exacte.

| <b>Classes de systèmes d'organes</b>                | <b>Effets indésirables</b>   |
|---|--|
| Infections et infestations                          | méningite, herpes zoster*, syndrome ressemblant à la rougeole, syndrome ressemblant aux oreillons (y compris, orchite, épидидymite et parotidite)  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique   |
| Affections du système immunitaire                   | réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes)   |
| Affections du système nerveux                       | encéphalite*+, cérébellite, accident vasculaire cérébral, syndrome de Guillain Barré, myélite transverse, névrite périphérique, symptômes similaires à une cérébellite (y compris perturbation passagère de la démarche et ataxie transitoire) |
| Affections vasculaires                              | vascularite  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané       | érythème polymorphe, éruption cutanée ressemblant à la varicelle   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques     | arthralgie, arthrite   |

\* Ces effets indésirables signalés après la vaccination sont aussi observés dans le cadre d'une varicelle naturelle. Rien n'indique qu'il y ait une fréquence plus élevée de survenue de ces effets indésirables après vaccination comparée à ce qui est observé après l'infection naturelle.

+ Voir la description de certains effets indésirables.

#### Description de certains effets indésirables

Des cas d'encéphalite ont été observés suite à la vaccination par des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Une issue fatale a été signalée dans quelques cas, notamment chez des personnes immunodéprimées (voir la rubrique 4.4).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

##### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet:

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

##### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
ou Division de la pharmacie et des médicaments  
de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## **5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins Vaccins viraux, code ATC : J07BD54

#### Efficacité

L'efficacité dans la prévention de la varicelle des vaccins de GlaxoSmithKline (GSK), le monovalent contre la varicelle de souche Oka (Varilrix) et le Priorix-Tetra, a été évaluée dans une grande étude randomisée multinationale, qui incluait le vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole de GSK (Priorix) comme comparateur actif. L'étude a été menée en Europe où la vaccination de routine contre la varicelle n'était pas implémentée à cette époque.

Des enfants âgés de 12 à 22 mois ont reçu soit deux doses de Priorix-Tetra à 6 semaines d'intervalle soit une dose de Varilrix L'efficacité vaccinale contre une varicelle confirmée par épidémiologie ou confirmée par PCR (Polymerase Chain Reaction) de toute sévérité (définie selon une échelle pré-spécifiée) et contre une varicelle confirmée modérée ou sévère a été démontrée après une période de suivi initiale de 2 ans (durée médiane de 3,2 ans). Une efficacité persistante a été observée dans la même étude pendant les périodes de suivi à long terme de 6 ans (durée médiane de 6,4 ans) et 10 ans (durée médiane de 9,8 ans). Les données sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

| Groupe  | Echéance                | Efficacité contre une varicelle confirmée de toute sévérité | Efficacité contre une varicelle confirmée modérée ou sévère |
|---|-------------------------|---|---|
| <b>Priorix-Tetra<br/>(2 doses)</b><br>N = 2 489 | Année 2                 | 94,9 %<br>(IC à 97,5 % : 92,4-96,6)                         | 99,5 %<br>(IC à 97,5 % : 97,5-99,9)                         |
|   | Année 6 <sup>(1)</sup>  | 95,0 %<br>(IC à 95 % : 93,6-96,2)                           | 99,0 %<br>(IC à 95 % : 97,7-99,6)                           |
|   | Année 10 <sup>(1)</sup> | 95,4 %<br>(IC à 95 % : 94,0-96,4)                           | 99,1 %<br>(IC à 95 % : 97,9-99,6)                           |
| <b>Varilrix<br/>(1 dose)</b><br>N = 2 487       | Année 2                 | 65,4 %<br>(IC à 97,5 % : 57,2-72,1)                         | 90,7 %<br>(IC à 97,5 % : 85,9-93,9)                         |
|   | Année 6 <sup>(1)</sup>  | 67,0 %<br>(IC à 95 % : 61,8-71,4)                           | 90,3 %<br>(IC à 95 % : 86,9-92,8)                           |
|   | Année 10 <sup>(1)</sup> | 67,2 %<br>(IC à 95 % : 62,3-71,5)                           | 89,5 %<br>(IC à 95 % : 86,1-92,1)                           |

N = nombre de sujets recrutés et vaccinés

(1) analyse descriptive

### Effectivité

Les données d'effectivité semblent indiquer un niveau de protection plus élevé et une incidence plus faible de cas de varicelle après deux doses de vaccin contenant la valence varicelle qu'après une seule dose.

L'effectivité de doses de Priorix-Tetra dans une situation d'épidémie en centres d'accueil de jour en Allemagne, où la vaccination de routine contre la varicelle est recommandée chez les enfants à partir de 11 mois, a été de 91 % (IC à 95 % : 65-98) contre la maladie de toute sévérité et de 94 % (IC à 95 % : 54-99) contre la maladie modérée.

L'effectivité d'une dose de Varilrix a été estimée dans des cadres différents (épidémie, analyse de cas et études de banques de données) et variait de 20% à 92% contre tout type de varicelle et de 86% à 100% contre la maladie modérée ou sévère.

### Réponse immunitaire

Plusieurs études cliniques ont évalué la réponse immunitaire conférée par Priorix-Tetra administré par voie sous-cutanée. Les titres en anticorps anti-rougeole, anti-oreillons et anti-rubéole ont été déterminés en utilisant des tests ELISA disponibles dans le commerce. De plus, les anticorps anti-oreillons ont été titrés en utilisant un test de neutralisation de réduction de plaque. Ces paramètres sérologiques sont couramment acceptés en tant que marqueurs supplétifs de la protection immunitaire. Un test commercial modifié d'immunofluorescence indirecte (IFA, abandonné depuis) et un test commercial ELISA étaient utilisés pour comparer la réponse immunitaire contre la varicelle provoquée par Priorix-Tetra par rapport à celle observée avec le vaccin varicelleux de GSK.

Dans trois essais cliniques menés en Europe (Autriche – Finlande – Allemagne – Grèce – Pologne), environ 2 000 enfants non vaccinés précédemment, âgés de 11 à 23 mois ont reçu 2 doses de Priorix-Tetra avec un intervalle de 6 semaines entre les doses. Les taux de séroconversion et les moyennes géométriques des concentrations/des titres en anticorps (GMC/GMT) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Anticorps<br>Test (cut-off)                | Post dose 1                            |                                   | Post dose 2                            |                                   |
|--|--|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
|  | Taux de<br>séroconversion<br>(95 % IC) | MGC/MGT<br>(95 % IC)              | Taux de<br>séroconversion<br>(95 % IC) | MGC/MGT<br>(95 % IC)              |
| <b>Rougeole<br/>ELISA<br/>(150 mUI/ml)</b> | 96,4%<br>(IC : 95,5-97,2)              | 3 184,5<br>(IC : 3 046,5-3 328,7) | 99,1%<br>(IC : 98,6-99,5)              | 4 828,6<br>(IC : 4 644,3-5 020,1) |
| <b>Oreillons<br/>ELISA (231 U/ml)</b>      | 91,3%<br>(IC : 90,0-92,5)              | 976,7<br>(IC : 934,8-1 020,5)     | 98,8%<br>(IC : 98,2-99,2)              | 1 564,4<br>(IC : 1 514,6-1 615,8) |
| <b>Neutralisation<br/>(1:28)</b>           | 95,4%<br>(IC : 94,3-96,3)              | 147,0<br>(IC : 138,6-155,8)       | 99,4%<br>(IC : 98,9-99,7)              | 478,4<br>(IC : 455,1-503,0)       |
| <b>Rubéole<br/>ELISA (4 UI/ml)</b>         | 99,7%<br>(IC : 99,4-99,9)              | 62,2<br>(IC : 60,0-64,5)          | 99,9%<br>(IC : 99,6-100)               | 119,7<br>(IC : 116,4-123,1)       |
| <b>Varicelle<br/>IFA (1:4)</b>             | 97,2%<br>(IC : 96,3-97,9)              | 97,5<br>(IC : 92,2-103,1)         | 99,8%<br>(IC : 99,5-100)               | 2 587,8<br>(IC : 2 454,0-2 728,9) |
| <b>ELISA<br/>(50 mUI/ml)</b>               | 89,4%<br>(IC : 87,8-90,8)              | 112,0<br>(IC : 93,5-134,0)        | 99,2%<br>(IC : 98,5-99,6)              | 2 403,9<br>(IC : 1 962,4-2 944,6) |

Ces taux de séroconversion (SC) et ces moyennes géométriques des concentrations/titres en anticorps (MGC/MGT) sont similaires à ceux observés chez les sujets vaccinés séparément avec Varilrix et Priorix.

Chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 11 mois, la proportion des nourrissons avec des titres protecteurs contre la rougeole (i.e.  $\geq 150$  mUI/ml) après la première dose est de 91-92 % inférieure à la proportion observée lorsque la première dose est administrée à partir de l'âge de 12 mois.

La seconde dose de Priorix-Tetra induit une augmentation des taux de séroconversion et/ou des niveaux en anticorps pour les composants rougeole, oreillons et rubéole du vaccin. Cependant, pour éviter toute infection pendant l'intervalle entre les doses, il est préférable que la seconde dose soit administrée dans les 3 mois après la première dose.

Les données indiquent une meilleure efficacité et une diminution de la fréquence de varicelle post vaccinale lors de l'administration de deux doses de vaccin, comparativement à l'administration d'une dose unique. Ceci est en corrélation avec une augmentation des anticorps anti-varicelle obtenus après la seconde dose, ce qui suggère que cette seconde dose agit comme un rappel.

La réponse immunitaire de *Priorix-Tetra* administré en seconde dose d'un vaccin RRO chez des enfants de 24 mois à 6 ans a été évaluée dans 2 études cliniques. Les enfants avaient préalablement été vaccinés par un vaccin RRO ou un vaccin RRO administré concomitamment avec un vaccin vivant atténué contre la varicelle. Les taux de séropositivité pour les anticorps contre la varicelle étaient de 98,1 % (IFA) chez les enfants ayant préalablement reçu le vaccin RRO, et de 100 % chez les enfants ayant préalablement reçu le vaccin RRO associé à un vaccin vivant atténué contre la varicelle. Dans les deux études, les taux de séropositivité étaient de 100 % pour les anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

#### *Réponse immunitaire chez les sujets âgés de plus de 6 ans*

Aucune étude clinique d'évaluation de l'immunogénicité de Priorix-Tetra chez des sujets âgés de plus de 6 ans n'a été réalisée. L'immunogénicité de Priorix-Tetra chez les sujets âgés de plus de 6 ans est extrapolée à partir des données disponibles pour Priorix et Varilrix.

### *Réponse immunitaire chez les enfants âgés de 9 à 10 mois*

Un essai clinique a été mené en Asie (Singapour) sur 300 enfants en bonne santé âgés de 9 à 10 mois au moment de la première dose vaccinale. Parmi eux, 153 sujets ont reçu 2 doses de Priorix-Tetra avec un intervalle de 3 mois entre les doses et 147 sujets ont reçu Priorix et Varilrix. Les taux de séroconversion et les moyennes géométriques des concentrations/des titres en anticorps ont été similaires à ceux observés après une vaccination séparée avec Varilrix et Priorix.

Les taux de séroconversion après une première dose de Priorix-Tetra ont été comparables pour tous les antigènes, à l'exception de la rougeole, à ceux observés chez les enfants âgés entre 12 et 24 mois dans d'autres études cliniques. Le taux de séroconversion rapporté pour la rougeole chez les nourrissons âgés de 9 à 10 mois après une dose de Priorix-Tetra était de 93,3 % (95 % - IC : 87,6-96,9). Durant leur première année de vie, les nourrissons peuvent ne pas répondre de façon satisfaisante aux composants du vaccin en raison de l'interférence possible des anticorps maternels. Par conséquent, une seconde dose de Priorix-Tetra devrait être administrée trois mois après la première dose.

L'immunogénicité et la sécurité de Priorix-Tetra administré par voie intramusculaire ont été évaluées dans une étude comparative menée sur 328 enfants âgés de 11 à 21 mois ayant reçu 2 doses de Priorix-Tetra, soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. L'étude a démontré des profils d'immunogénicité et de sécurité comparables pour les deux voies d'administration.

### Persistance de la réponse immunitaire contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Dans une étude clinique dans laquelle des enfants âgés de 12 à 22 mois ont reçu deux doses de Priorix-Tetra (n = 2 489), les taux de séropositivité pour les anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, en termes de sujets ayant des concentrations en anticorps supérieures ou égales au seuil défini, observés après des périodes de suivi de 2, 6 et 10 ans, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Echéance              | Anticorps<br>Test (cut-off)    |                               |                            |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                       | Rougeole<br>ELISA (150 mUI/ml) | Oreillons<br>ELISA (231 U/ml) | Rubéole<br>ELISA (4 UI/ml) |
| 2 <sup>e</sup> année  | 99,1 %                         | 90,5 %                        | 100 %                      |
| 6 <sup>e</sup> année  | 99,0 %                         | 90,5 %                        | 99,8 %                     |
| 10 <sup>e</sup> année | 98,5 %                         | 90,0 %                        | 97,7 %                     |

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Dans la mesure où de solides données d'efficacité contre la varicelle allant jusqu'à 10 ans sont fournies ci-dessus (voir la sous-rubrique « Efficacité ») et où il n'y a pas de seuil de protection contre la varicelle établi avec les données immunologiques obtenues, aucune donnée de persistance des anticorps anti-varicelle n'est fournie.

### Étude observationnelle de surveillance post-commercialisation sur la sécurité

Le risque de convulsions fébriles suite à la première dose de Priorix-Tetra a été évalué lors d'une analyse rétrospective de base de données chez des enfants âgés de 9 à 30 mois (voir rubrique 4.8).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude de toxicité répétée chez l'animal n'a révélé aucune toxicité locale ou systémique du vaccin.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Poudre : acides aminés (dont la phénylalanine), lactose anhydre, mannitol (E 421), sorbitol (E 420), milieu 199 (contient de la phénylalanine, de l'acide para-aminobenzoïque, du sodium et du potassium).

Solvant : eau pour préparations injectables.

### 6.2 Incompatibilités

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

### 6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après reconstitution, le vaccin doit être administré immédiatement ou conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C). S'il n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être éliminé.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et à transporter réfrigéré (entre +2°C et +8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de stockage du vaccin reconstitué, voir section 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl).

0,5 ml de solvant en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc butyl) avec ou sans aiguilles séparées dans les conditionnements suivants :

- Boîte de 1 ou 10 avec deux aiguilles séparées.
- Boîte de 1 ou 10 sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

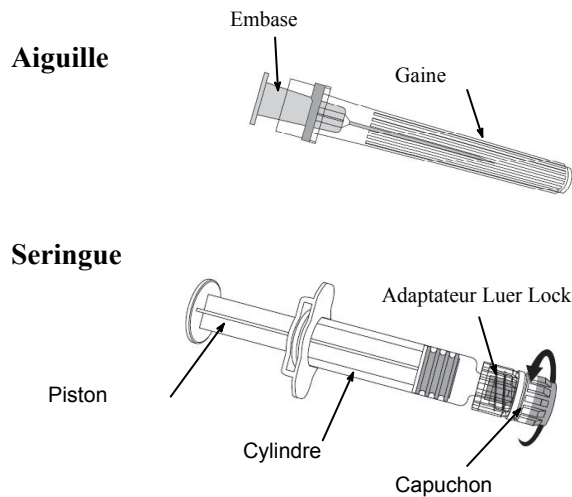
### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement. Sa couleur peut varier du pêche clair au rose fuchsia en raison de variations mineures de son pH. Il **peut contenir des particules translucides de produit**. Leur présence est normale et ne nuit pas aux performances du vaccin.

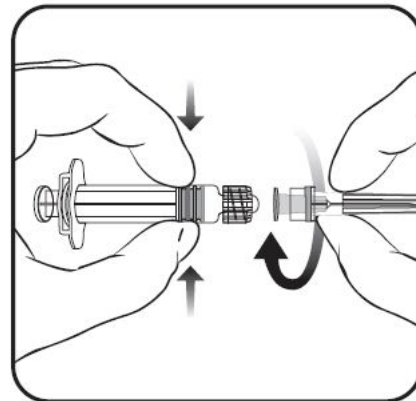
**Ne pas administrer si le vaccin présente une autre couleur ou contient des particules étrangères.**

Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu de la seringue préremplie de solvant au flacon contenant la poudre.

Pour coupler l'aiguille à la seringue, prière de lire attentivement les instructions des illustrations 1 et 2. Notez toutefois que la seringue fournie avec Priorix-Tetra peut légèrement différer (sans filetage) de la seringue illustrée. Dans ce cas, l'aiguille ne doit pas être vissée pour être couplée à la seringue.



**Illustration 1**



**Illustration 2**

Toujours tenir la seringue par le cylindre, pas par le piston ni par l'adaptateur Luer Lock (ALL), et maintenir l'aiguille dans l'axe de la seringue (voir Illustration 2). Le non-respect de cette consigne pourrait engendrer une déformation ou une fuite de l'ALL.

Lors de l'assemblage de la seringue, si l'ALL se détache, il faut utiliser une nouvelle dose de vaccin (nouvelle seringue et nouveau flacon).

1. Dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens antihoraire (voir Illustration 1).

Que l'ALL tourne ou pas, veuillez suivre les étapes ci-dessous :

2. Fixer l'aiguille à la seringue en plaçant délicatement l'embase de l'aiguille dans l'ALL et en la faisant tourner d'un quart de tour dans le sens horaire jusqu'à sentir qu'elle est bloquée (voir Illustration 2).

3. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille, ce qui peut être un peu difficile.

4. Ajouter le solvant à la poudre. Le mélange doit être bien agité, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute dans le solvant.

5. Prélever la totalité du contenu du flacon.

6. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin. Dévisser l'aiguille de la seringue et fixer l'aiguille pour l'injection en répétant l'étape 2 ci-dessus.

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

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

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA  
89, rue de l'Institut  
1330 RIXENSART  
BELGIQUE

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE303852  
LU: 2014050086  
0742107 (1\*1 flacon verre poudre + 1\*1 seringue solv.(+aig) 0,5 ml),  
0742111 (10\*1 flacon verre poudre + 10\*1 seringue solv. (+aig) 0,5 ml)  
0742124 (1\*1 flacon verre poudre + 1\*1 seringue solvant 0,5 ml)  
0742138 (10\*1 flacon verre poudre + 10\*1 seringue solvant 0,5 ml)

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

Première autorisation : 08/10/2007  
Renouvellement quinquennal : 13/04/2012

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de l'approbation du texte : 10/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) : <https://www.afmps.be/fr>.