

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile
ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato) non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *
Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).

Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipiente(i) con effetti noti

Il vaccino contiene 16 milligrammi di sorbitolo per dose. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Prima della ricostituzione la polvere è una massa compatta cristallina di colore da bianco a giallo pallido ed il solvente è un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ProQuad è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, in individui a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato ad individui a partire da 9 mesi di età in circostanze particolari (ad es., per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in zone con alta prevalenza di morbillo; vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ProQuad deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

- Individui di età pari o superiore ai 12 mesi
Negli individui a partire da 12 mesi di età somministrare due dosi di ProQuad o una singola dose di ProQuad seguita da una seconda dose di un vaccino monovalente antivaricella per ottenere una protezione ottimale contro la varicella (vedere paragrafo 5.1). Deve trascorrere almeno un mese tra la prima e la seconda dose di un qualsiasi vaccino virale vivo attenuato. È preferibile che la seconda dose sia somministrata entro i tre mesi successivi alla prima dose.
- Individui di età compresa tra 9 e 12 mesi
I dati di sicurezza ed immunogenicità mostrano che ProQuad può essere somministrato a individui tra 9 e 12 mesi di età, in circostanze particolari (ad es., in accordo alle raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione anticipata). In questi casi, gli individui devono ricevere una seconda dose di ProQuad, somministrata alla distanza minima di 3 mesi, per assicurare una protezione ottimale contro il morbillo e la varicella (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Individui di età inferiore a 9 mesi
ProQuad non è indicato in questo sottogruppo di popolazione pediatrica. La sicurezza e l'efficacia di ProQuad in bambini sotto i 9 mesi di età non sono state stabilite.

ProQuad può essere usato come seconda dose negli individui che abbiano precedentemente ricevuto un vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia ed un vaccino della varicella.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferiti di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o da un qualsiasi disturbo della coagulazione.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale: vedere paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, compresa la neomicina (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.

Terapia immunosoppressiva in corso (comprese dosi elevate di corticosteroidi) (vedere paragrafo 4.8). ProQuad non è controindicato negli individui che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es., per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ < 25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ < 15% (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Negli individui gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccinic del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

Tubercolosi attiva non trattata. Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando immunizzati con il vaccino a virus vivo del morbillo. Ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini con tubercolosi non trattata.

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

Gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Un trattamento medico e una supervisione adeguati devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Inoltre, il vaccino vivo del morbillo ed il vaccino vivo della parotite sono prodotti su colture di cellule embrionali di pollo. Le persone con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide, o altre reazioni immediate (ad es., orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono essere soggette ad un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità di tipo immediato. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

È necessario porre la dovuta cautela nella somministrazione di ProQuad a persone con anamnesi individuale o familiare di convulsioni o anamnesi di danno cerebrale. Il medico deve essere avvertito dell'aumento di temperatura che può comparire a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Individui con meno di 12 mesi di età che sono stati vaccinati con un vaccino contenente il morbillo durante le epidemie di morbillo o per altri motivi, possono non rispondere al vaccino a causa della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e/o dell'imaturità del sistema immunitario (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I soggetti vaccinati devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad poiché è stata riportata la sindrome di Reye a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella selvaggia.

La vaccinazione con ProQuad può non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola si è verificata nella maggior parte degli individui suscettibili 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati. Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale, mentre è accettata quale possibilità teorica, non è considerata quale rischio significativo; tuttavia, la trasmissione del virus vaccinico della rosolia a lattanti attraverso il latte materno è stata documentata senza alcuna evidenza di malattia clinica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati riportati casi di trasmissione del ceppo più attenuato Enders Edmonston del virus del morbillo o del ceppo Jeryl Lynn™ del virus della parotite dagli individui vaccinati agli individui suscettibili in contatto.

L'esperienza post-marketing suggerisce che la trasmissione del virus vaccinico della varicella (ceppo Oka/Merck) che determina infezione da varicella, compresa malattia disseminata, può verificarsi raramente da individui vaccinati (sia che sviluppino sia che non sviluppino un'eruzione cutanea simile a varicella) ad individui suscettibili alla varicella, compresi quelli sani, così come a individui ad alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

Gli individui ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3),
- donne in gravidanza senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio,
- neonati da madri senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio.

Gli individui vaccinati devono evitare, ove possibile, contatti stretti con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella fino a 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui il contatto con individui ad alto rischio suscettibili alla varicella sia inevitabile, il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinico della varicella deve essere valutato rispetto al rischio di acquisire e trasmettere il virus selvaggio della varicella.

Trombocitopenia

Questo vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea in individui affetti da trombocitopenia o un qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché in questi individui può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione intramuscolare.

Negli studi clinici condotti non sono stati riportati casi di sviluppo o peggioramento di trombocitopenia in individui vaccinati con ProQuad. Casi di trombocitopenia sono stati riportati durante la sorveglianza post-marketing dopo la vaccinazione primaria con ProQuad. In aggiunta, casi di trombocitopenia sono stati riportati dopo la vaccinazione primaria o la rivaccinazione con un vaccino del morbillo, un vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, ed un vaccino della varicella. La sorveglianza post-marketing con un vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, indica che individui con trombocitopenia in corso possono sviluppare una trombocitopenia più severa a seguito della vaccinazione. Inoltre, individui che hanno sviluppato trombocitopenia dopo la prima dose di un vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, possono sviluppare trombocitopenia con dosi successive. Al fine di determinare se dosi aggiuntive di vaccino siano necessarie o meno può essere valutato lo stato sierologico. In questi casi il rapporto rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.8).

Crisi convulsive febbrili

Nel periodo di tempo tra 5 e 12 giorni successivi alla somministrazione della prima dose dei vaccini quadrivalenti del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, nei bambini, è stato osservato

un rischio aumentato di crisi convulsive febbrili rispetto alla somministrazione concomitante dei vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia, e della varicella (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica, e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite, la rosolia o la varicella in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i sintomi di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Profilassi post-esposizione

Non ci sono dati clinici disponibili per ProQuad somministrato dopo l'esposizione a morbillo, parotite, rosolia o varicella. Tuttavia, una profilassi post-esposizione per la varicella e per il morbillo è stata dimostrata rispettivamente con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e con i vaccini contenenti morbillo prodotti da Merck & Co., Inc.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose ed è considerato essenzialmente senza sodio.

Potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose ed è considerato essenzialmente senza potassio.

Sorbitolo

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Interferenza con gli esami di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Deve trascorrere almeno un mese tra la somministrazione di un vaccino a virus vivo e ProQuad.

I soggetti vaccinati devono evitare l'uso di salicilati per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.4).

Non somministrare immunoglobuline (IG) o Immunoglobuline Varicella-Zoster (VZIG) in concomitanza con ProQuad.

La somministrazione di immunoglobuline in concomitanza con ProQuad può interferire con la risposta immunitaria attesa. La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG). Tuttavia, l'adeguato intervallo di tempo raccomandato tra una trasfusione o somministrazione di IG e la vaccinazione varierà a seconda del tipo di trasfusione o indicazione e dose di IG (ad es., 5 mesi per VZIG).

La somministrazione di derivati del sangue contenenti anticorpi contro il virus della varicella zoster, incluse le VZIG o altre preparazioni di immunoglobuline, entro 1 mese dopo una dose di ProQuad, può ridurre la risposta immunitaria al vaccino e quindi la sua efficacia protettiva. Pertanto la somministrazione di uno qualunque di questi prodotti deve essere evitata nel primo mese successivo ad una dose di ProQuad, a meno che non venga ritenuta indispensabile.

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo prima, contemporaneamente oppure da 4 a 6 settimane dopo l'immunizzazione con ProQuad.

Uso concomitante con altri vaccini:

Gli studi clinici condotti hanno dimostrato che ProQuad può essere somministrato in concomitanza (ma in siti di iniezione separati) con: Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A, o con vaccini monovalenti o combinati contenenti gli antigeni difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Nel corso di tali studi clinici è stato dimostrato che le risposte immunitarie sono rimaste inalterate. I profili di sicurezza dei vaccini somministrati sono risultati comparabili (vedere paragrafo 4.8).

I dati a supporto dell'uso di ProQuad con qualsiasi altro vaccino sono insufficienti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con ProQuad.

Non sono stati condotti studi con ProQuad in donne in gravidanza. Non è noto se ProQuad può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

Gli studi hanno mostrato che le donne che hanno partorito vaccinate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia, nessuno ha presentato malattia sintomatica. Non vi è alcuna evidenza che il virus vaccinico della varicella sia secreto nel latte. Non è noto se i virus vaccinici del morbillo o della parotite siano secreti nel latte umano. Pertanto, si deve fare attenzione nel caso in cui si decida di somministrare ProQuad a donne che allattano.

Fertilità

Studi di riproduzione negli animali non sono stati condotti con ProQuad. ProQuad non è stato valutato relativamente a potenziali effetti sulla riduzione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. È atteso che ProQuad non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 5 studi clinici ProQuad è stato somministrato, non in concomitanza con altri vaccini, a 6.038 bambini da 12 a 23 mesi d'età. Nel corso di questi studi i bambini hanno ricevuto sia l'attuale formulazione refrigerata che la precedente formulazione di ProQuad. Nel corso di questi studi i bambini sono stati monitorati per sei settimane dopo la vaccinazione. I profili di sicurezza delle due differenti formulazioni sono risultati confrontabili dopo la somministrazione di una singola dose. Le uniche reazioni avverse sistemiche correlate al vaccino segnalate con una frequenza significativamente superiore in individui che hanno ricevuto la precedente formulazione di ProQuad, rispetto agli individui che hanno ricevuto il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto

da Merck & Co., Inc. ed il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), sono state febbre alta ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale o anormale) e esantema morbilliforme. Sia la febbre sia l'esantema morbilliforme si sono manifestati solitamente entro 5-12 giorni dalla vaccinazione, sono stati di breve durata e si sono risolti senza sequele a lungo termine. Dolore/dolorabilità/indurimento al sito di iniezione sono stati riportati con una frequenza statisticamente inferiore negli individui che hanno ricevuto ProQuad.

L'unica reazione avversa al sito di iniezione correlata al vaccino, che è stata più frequente tra i soggetti vaccinati con ProQuad rispetto a quelli vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino antimorbillo, antiparotite ed antirosolia prodotti da Merck & Co. Inc., è stata eruzione cutanea al sito di iniezione.

A seguito della somministrazione del solo ProQuad in 7 studi clinici, i tassi di febbre osservati ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) variavano da 10,1% a 39,4%. Per confronto, a seguito della co-somministrazione di ProQuad con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A in 3 studi clinici, i tassi osservati di febbre riportata ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) variavano da 15,2% a 27,2%.

In uno studio clinico in cui ProQuad è stato co-somministrato con Infanrix Hexa, i tassi di febbre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ misurazione rettale equivalente) sono stati del 69,3% a seguito della co-somministrazione, del 61,1% a seguito della somministrazione del solo ProQuad, e del 57,3% a seguito della somministrazione del solo Infanrix Hexa; i tassi di febbre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale) sono stati del 22,6% a seguito della co-somministrazione, del 20,5% a seguito della somministrazione del solo ProQuad, e del 15,9% a seguito della somministrazione del solo Infanrix Hexa.

Il profilo complessivo di sicurezza di ProQuad è risultato comparabile nel caso di co-somministrazione o di somministrazione singola.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di otto studi clinici la frequenza complessiva di reazioni avverse dopo una seconda dose di ProQuad è stata in genere simile, o inferiore, a quella osservata dopo la prima dose. In tre di questi studi, la frequenza di eritema e gonfiore al sito di iniezione è stata statisticamente più alta dopo la seconda dose rispetto alla prima dose; tuttavia, negli altri cinque studi, la frequenza di ciascuna di queste reazioni è stata simile dopo la prima e la seconda dose. La frequenza di febbre in tutti gli otto studi è stata più bassa dopo la seconda dose rispetto alla prima dose.

Bambini che hanno ricevuto ProQuad per via intramuscolare

I profili di sicurezza generale delle vie di somministrazione i.m. o s.c. sono stati paragonabili: tuttavia, alcuni bambini del gruppo i.m. hanno presentato reazioni avverse al sito di iniezione dopo ciascuna dose (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione dello studio).

Bambini che hanno ricevuto ProQuad tra 4 e 6 anni d'età dopo un'immunizzazione primaria con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.

Le frequenze ed i tipi di reazioni avverse osservate nel gruppo di studio che ha ricevuto ProQuad sono stati generalmente simili a quelli osservati nei gruppi che hanno ricevuto il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. (vedere paragrafo 5.1 per la descrizione dello studio).

Nessuno studio specifico è stato condotto in individui a partire da 2 anni di età che non avevano precedentemente ricevuto i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella.

I più comuni eventi avversi riportati con l'uso di ProQuad sono stati: reazioni al sito di iniezione che hanno incluso dolore/dolorabilità/irritazione, rossore, gonfiore o livido; febbre ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ misurazione equivalente rettale); irritabilità; rash (inclusi esantema morbilliforme, eruzione cutanea simile a varicella, e eruzione cutanea in sede di iniezione); infezione del tratto respiratorio superiore; vomito e diarrea.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate come correlate al vaccino dallo sperimentatore in individui vaccinati con una singola dose di ProQuad. Diversi eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici e sono segnalati con il simbolo (‡). Inoltre, sono stati riportati altri eventi avversi durante la sorveglianza post-marketing di ProQuad e/o durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o i vaccini monovalenti del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come “non nota” quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100, < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione dell'orecchio, gastroenterite, otite media, faringite, infezione virale, eruzione cutanea virale	Non comune
Cellulite, infezione delle vie respiratorie, infezione della cute, tonsillite, varicella [‡] , congiuntivite virale	Raro
Meningite asettica*, encefalite*, epididimite, herpes zoster*, infezione, morbillo, orchite, parotite	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Leucocitosi, linfadenopatia	Raro
Linfadenite, trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Raro
Reazione anafilattoide, reazione anafilattica, angioedema, edema della faccia ed edema periferico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Riduzione dell'appetito	Non comune
Disidratazione	Raro
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Comune
Pianto, disturbi del sonno	Non comune
Apatia, dipendenza, irrequietezza	Raro
Patologie del sistema nervoso	
Crisi convulsiva febbrile*, sonnolenza	Non comune
Atassia, crisi convulsiva, cefalea, ipercinesia, ipersonnia, letargia, tremore	Raro
Paralisi di Bell, accidente cerebrovascolare, capogiro, encefalopatia*, sindrome di Guillain-Barré, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, parestesia, polineuropatia, panencefalite sclerosante subacuta*, sincope, mielite trasversa	Non nota
Patologie dell'occhio	
Congiuntivite, secrezione oculare, blefarite, irritazione dell'occhio, tumefazione degli occhi, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, fastidio oculare	Raro
Edema delle palpebre, neurite ottica, retinite, neurite retrobulbare	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Dolore all'orecchio	Raro
Sordità neurosensoriale	Non nota
Patologie vascolari	
Rossore, pallore	Raro
Stravaso	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse, congestione delle vie respiratorie, rinorrea	Non comune

Patologia sinusale, starnuto, respiro sibilante	Raro
Broncospasmo, bronchite, polmonite (vedere paragrafo 4.3), infezione polmonare, rinite, sinusite, dolore orofaringeo	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea, vomito	Comune
Dolore addominale superiore, nausea, stomatite	Raro
Dolore addominale, ematochezia	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione simil-morbillosa [‡] , eruzione cutanea, eruzione cutanea simile a varicella [‡]	Comune
Dermatite (che comprende dermatite da contatto e atopica), eruzione cutanea simile alla rosolia [‡] , orticaria, eritema	Non comune
Sudore freddo, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaci, porpora di Henoch-Schönlein, eruzione cutanea papulare, prurito, alterazione del colore della pelle, lesione cutanea, eruzione cutanea zosteriforme	Raro
Eritema multiforme, pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolore al braccio, rigidità muscoloscheletrica	Raro
Artrite, artralgia*, dolore muscoloscheletrico, mialgia, tumefazione	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre [‡] , eritema [‡] o dolore/dolorabilità/irritazione [‡] in sede di iniezione	Molto comune
Ecchimosi o gonfiore [‡] in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione [‡]	Comune
Astenia, stanchezza, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, malessere	Non comune
Malattia simil-influenzale, esfoliazione in sede di iniezione, alterazione del colore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, cicatrice in sede di iniezione, ipertermia, dolore	Raro
Disturbi in sede di iniezione (dolore, edema, orticaria, ematoma, indurimento, massa, vescicole), infiammazione, papillite	Non nota
Esami diagnostici	
Perdita di peso	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Contusione	Raro
Circostanze sociali	
Attività della vita quotidiana compromesse	Raro

[‡]Varicella causata dal ceppo vaccinico è stata osservata durante l'impiego post-marketing con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck).

*vedere paragrafo c

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

Casi di meningite asettica sono stati riportati a seguito della vaccinazione per il morbillo, la parotite e la rosolia. Sebbene è stata mostrata una relazione causale tra altri ceppi del vaccino della parotite e la meningite asettica, non esiste evidenza che correli il vaccino della parotite Jeryl Lynn™ alla meningite asettica.

Complicazioni associate alla varicella

In individui immunocompromessi o immunocompetenti sono state riportate complicazioni della varicella dal ceppo vaccinico, incluse herpes zoster e malattie diffuse come meningite asettica ed encefalite.

Crisi convulsive febbrili

Crisi convulsive febbrili sono state riportate nei bambini che hanno ricevuto ProQuad. In accordo con i dati provenienti da uno studio clinico condotto sulle tempistiche di febbre e esantema morbilliforme, uno studio osservazionale post marketing condotto su bambini da 12 a 60 mesi di età ha mostrato un aumento approssimativo di due-volte (0,70 per 1.000 bambini vs 0,32 per 1.000 bambini) del rischio di crisi convulsive febbrili nel periodo di tempo da 5 a 12 giorni dopo la somministrazione della prima dose di ProQuad (N=31.298) rispetto alla somministrazione concomitante del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (N=31.298). Questi dati suggeriscono un caso di crisi convulsiva febbrile in più ogni 2.600 bambini vaccinati con ProQuad rispetto alla somministrazione separata del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi dati sono stati confermati da uno studio osservazionale post-marketing sponsorizzato dal *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*. A 30 giorni dalla vaccinazione, non è stato osservato alcun rischio aumentato di crisi convulsive febbrili (vedere paragrafo 5.1).

Encefalite ed encefalopatia

Negli individui gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

SSPE

Non esiste alcuna evidenza che il vaccino del morbillo possa causare SSPE. Sono stati riportati casi di SSPE nei bambini che non avevano una storia di infezione da morbillo selvaggio ma che avevano ricevuto il vaccino del morbillo. Alcuni di questi casi possono essere ricondotti ad episodi di morbillo non diagnosticati nel primo anno di vita, oppure è possibile che siano dipesi dalla vaccinazione per il morbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto nel USA *Centers for Disease Control and Prevention* mostrano che l'effetto globale del vaccino del morbillo è stato quello di proteggere nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo e del rischio ad esso associato di SSPE.

Artralgia e/o artrite

Artralgia e/o artrite (di solito transitoria e raramente cronica) e polineurite sono sintomi di infezione da rosolia selvaggia e variano in frequenza e gravità con l'età e con il sesso, essendo più ricorrenti nelle donne adulte e meno nei bambini in età prepuberale. A seguito della vaccinazione nei bambini, reazioni alle articolazioni sono generalmente non comuni (da 0 a 3%) e di breve durata. Nelle donne i livelli di incidenza di artrite e di artralgia sono di solito superiori a quelli osservati nei bambini (da 12 a 20%), e le reazioni tendono ad essere più accentuate e di durata maggiore. I sintomi possono persistere per alcuni mesi o, in rare occasioni, per anni. Nelle ragazze adolescenti, le reazioni sembrano essere di incidenza intermedia tra quelle osservate nei bambini e nelle donne adulte. Anche nelle donne più mature (da 35 a 45 anni) queste reazioni sono generalmente ben tollerate ed interferiscono raramente con le normali attività.

Artrite cronica

L'artrite cronica è stata associata all'infezione da ceppo selvaggio della rosolia ed è stata correlata al persistere del virus e/o dell'antigene virale isolato nei tessuti dell'organismo. Solo raramente i soggetti vaccinati hanno sviluppato sintomi cronici alle articolazioni.

Casi di herpes zoster negli studi clinici

In uno studio clinico sono stati riportati 2 casi di herpes zoster su 2.108 soggetti sani tra 12 e 23 mesi di età che erano stati vaccinati con una dose di ProQuad e monitorati per un anno. Entrambi i casi sono stati irrilevanti e non sono state riportate sequele.

Dati di sorveglianza attiva in bambini vaccinati con il vaccino vivo della Varicella (Oka/Merck) e seguiti per 14 anni dopo la vaccinazione non hanno dimostrato alcun aumento della frequenza dell'herpes zoster rispetto ai bambini che, in epoca pre-vaccinale, hanno contratto l'infezione naturale

della varicella. Questi dati di sorveglianza suggeriscono effettivamente che i bambini vaccinati contro la varicella possano avere un rischio più basso di herpes zoster. Tuttavia, l'effetto a lungo termine della vaccinazione contro la varicella sull'incidenza dell'herpes zoster è tuttora sconosciuto. Non ci sono attualmente dati a lungo termine disponibili per ProQuad (vedere paragrafo 5.1).

Trasmissione

Sulla base della sorveglianza post-marketing, esiste la possibilità che il virus del vaccino della varicella (ceppo Oka/Merck) possa raramente essere trasmesso a soggetti entrati in contatto con persone vaccinate con ProQuad, sia che sviluppino sia che non sviluppino un'eruzione cutanea simile a varicella (vedere paragrafo 4.4).

d. Altre popolazioni speciali

Individui immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3)

Durante la sorveglianza post-marketing è stata riportata retinite necrotizzante in individui immunocompromessi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Raramente è stata segnalata la somministrazione di una dose di ProQuad superiore a quella raccomandata e il profilo delle reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di ProQuad.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD54.

Efficacia

Non sono stati effettuati studi ufficiali per valutare l'efficacia di ProQuad. Tuttavia, l'efficacia del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotti da Merck & Co., Inc. è stata dimostrata in numerosi studi.

L'efficacia delle componenti morbillo, parotite, e rosolia di ProQuad è stata stabilita precedentemente in una serie di studi di settore controllati in doppio cieco con i vaccini monovalenti prodotti da Merck & Co., Inc., che hanno dimostrato un alto grado di efficacia protettiva. In questi studi la sierconversione in risposta alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia, ha rispecchiato una protezione nei confronti di queste malattie. ProQuad determina livelli di risposta anticorpale contro il morbillo, la parotite, e la rosolia, simili a quelli osservati dopo la vaccinazione con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

Più di 518 milioni di dosi del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. sono state distribuite nel mondo (dal 1978 al 2007). L'impiego diffuso di una schedula vaccinale a 2 dosi negli Stati Uniti ed in paesi quali la Finlandia e la Svezia ha portato ad una riduzione > 99% nell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie interessate.

In studi clinici combinati su una singola dose di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) in bambini sani, l'efficacia protettiva del vaccino contro tutte le complicanze da varicella è stata compresa tra l'81% ed il 100%. In un ampio studio caso-controllo il vaccino si è dimostrato efficace nell'85% dei

casi contro tutte le forme di varicella ed efficace nel 97% dei casi contro forme moderatamente gravi o gravi della malattia.

In uno studio che paragonava 1 dose (N=1.114) a 2 dosi (N=1.102) del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), l'efficacia stimata del vaccino contro tutte le complicanze da varicella per il periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per 1 dose e del 98% per 2 dosi ($p < 0,001$). Per un periodo di osservazione superiore a 10 anni l'incidenza complessiva di varicella è stata del 7,5% dopo 1 dose e del 2,2% dopo 2 dosi. La maggior parte dei casi di varicella osservati nei soggetti vaccinati con 1 o 2 dosi di vaccino è stata di lieve entità.

È stato dimostrato che risposte anticorpali contro il virus della varicella ≥ 5 unità gpELISA/mL con *glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay* (gpELISA, saggio altamente sensibile non disponibile in commercio) sono strettamente correlate ad una protezione a lungo termine. Studi clinici hanno mostrato che l'immunizzazione con ProQuad determina livelli di risposta anticorpale contro il virus della varicella ≥ 5 unità gpELISA/mL simili a quelli osservati dopo la vaccinazione con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck).

Immunogenicità

L'immunogenicità è stata studiata in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, con anamnesi clinica negativa di morbillo, parotite, rosolia e varicella, che hanno partecipato a 5 studi clinici randomizzati. L'immunogenicità dell'attuale formulazione refrigerata si è dimostrata simile all'immunogenicità della precedente formulazione di ProQuad a sei settimane dopo la somministrazione di una dose singola di vaccino. L'immunogenicità di una singola dose della precedente formulazione di ProQuad è stata paragonabile all'immunogenicità di una singola dose delle singole componenti vacciniche (vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.) attualmente impiegate in alcuni paesi nella vaccinazione di routine.

Studi clinici condotti su 6.987 soggetti che hanno ricevuto ProQuad hanno mostrato risposte immunitarie al morbillo, parotite, rosolia e varicella, rilevabili in un'alta percentuale di individui. La presenza di anticorpi rilevabili è stata saggiata con *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) adeguatamente sensibile per il morbillo, la parotite (ceppi selvaggio e vaccinico), la rosolia, e con gpELISA per la varicella. A seguito di una singola dose di ProQuad i livelli di risposta del vaccino sono stati del 97,7% per il morbillo, dal 96,3% al 98,8% per la parotite, e del 98,8% per la rosolia. Mentre il tasso di sieroconversione per la varicella è stato uniformemente elevato (da 97,9% a 99,8% per tutti gli studi), non è stato mostrato che la sieroconversione sia ben correlata alla protezione. Il tasso di risposta al vaccino è stato del 90,9% (intervallo da 80,8% a 94,5%) per la varicella, basato su un titolo anticorpale post-vaccinazione ≥ 5 unità gpELISA/mL (un titolo anticorpale che è stato dimostrato essere strettamente correlato alla protezione a lungo termine). Questi risultati sono stati simili ai livelli di risposta immunitaria indotti dalla somministrazione contemporanea di una singola dose del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., in differenti siti di iniezione.

Valutazione dell'immunogenicità nei bambini da 9 a 12 mesi di età al momento della prima dose

È stato condotto uno studio clinico con ProQuad somministrato sulla base di una schedula a 2 dosi, e le dosi sono state somministrate a 3 mesi di distanza in 1.620 soggetti sani da 9 a 12 mesi di età al momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo la dose 1 e la dose 2 è stato generalmente comparabile per tutte le coorti di età.

Nella popolazione Full Analysis Set (soggetti vaccinati a prescindere dal loro titolo anticorpale al basale) si sono sviluppati alti tassi di sieroprotezione, di $> 99\%$, verso parotite, rosolia e varicella dopo la dose 2, indipendentemente dall'età dei vaccinati alla prima dose. Dopo la dose 2, il tasso di sieroprotezione contro il morbillo era del 98,1%, quando la prima dose era stata somministrata a 11 mesi, rispetto al 98,9% quando la prima dose era stata somministrata a 12 mesi (obiettivo dello studio di non inferiorità raggiunto). Dopo due dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo erano del 94,6%, quando la prima dose era stata somministrata a 9 mesi, rispetto al 98,9% quando la prima dose era stata somministrata a 12 mesi (obiettivo dello studio di non inferiorità non raggiunto).

I tassi di sieroprotezione verso il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella 6 settimane dopo la dose 1 e 6 settimane dopo la dose 2, per la popolazione Full Analysis Set, sono riportati nella tabella seguente.

Valenza (livello di sieroprotezione)	tempo	Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527	Dose 1 a 11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480	Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466
		Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]
Morbillo (titolo ≥255 mUI/mL)	Post-dose 1	72,3% [68,2 - 76,1]	87,6% [84,2 - 90,4]	90,6% [87,6 - 93,1]
	Post-dose 2	94,6% [92,3 - 96,4]	98,1% [96,4 - 99,1]	98,9% [97,5 - 99,6]
Parotite (titolo ≥10 ELISA Ab unità/mL)	Post-dose 1	96,4% [94,4 - 97,8]	98,7% [97,3 - 99,5]	98,5% [96,9 - 99,4]
	Post-dose 2	99,2% [98,0 - 99,8]	99,6% [98,5 - 99,9]	99,3% [98,1 - 99,9]
Rosolia (titolo ≥10 UI/mL)	Post-dose 1	97,3% [95,5 - 98,5]	98,7% [97,3 - 99,5]	97,8% [96,0 - 98,9]
	Post-dose 2	99,4% [98,3 - 99,9]	99,4% [98,1 - 99,9]	99,6% [98,4 - 99,9]
Varicella (titolo ≥5 gp ELISA unità/mL)	Post-dose 1	93,1% [90,6 - 95,1]	97,0% [95,1 - 98,4]	96,5% [94,4 - 98,0]
	Post-dose 2	100% [99,3 - 100]	100% [99,2 - 100]	100% [99,2 - 100]

La media geometrica dei titoli anticorpali (GMTs) dopo la dose 2 contro parotite, rosolia, varicella è stata confrontabile rispetto a tutte le fasce di età, mentre le GMTs contro il morbillo sono state più basse nei soggetti che hanno ricevuto la prima dose a 9 mesi di età rispetto a quelli che hanno ricevuto la prima dose a 11-12 mesi di età.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di 2 studi clinici, a 1.035 soggetti è stata somministrata una seconda dose di ProQuad approssimativamente 3 mesi dopo la prima dose. I livelli di risposta al vaccino sono stati del 99,4% per il morbillo, 99,9% per la parotite, 98,3% per la rosolia, e 99,4% per la varicella (≥ 5 unità gpELISA/mL). La media geometrica dei titoli anticorpali (GMTs) a seguito della seconda dose di ProQuad è aumentata approssimativamente di 2 volte per il morbillo, la parotite e la rosolia, ed approssimativamente di 41 volte per la varicella (per le informazioni sulla sicurezza, vedere paragrafo 4.8).

Bambini che hanno ricevuto 2 dosi di ProQuad per via intramuscolare o sottocutanea

In uno studio clinico, 405 bambini hanno ricevuto 2 dosi di ProQuad, per via intramuscolare o per via sottocutanea. Le due dosi di ProQuad somministrate per via i.m. hanno mostrato la stessa immunogenicità delle due dosi somministrate per via s.c., in termini di tasso di risposta anticorpale e di titoli anticorpali per morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Bambini che hanno ricevuto ProQuad tra i 4 e i 6 anni d'età dopo vaccinazione primaria con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc.

L'immunogenicità e la sicurezza di ProQuad sono state valutate in uno studio clinico su 799 soggetti di età compresa tra 4 e 6 anni che avevano ricevuto il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) ed il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. almeno un mese prima di essere arruolati nello studio. A seguito della somministrazione di ProQuad i valori di GMTs per il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella, sono stati simili a quelli osservati a seguito di una

seconda dose di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) e di vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc, somministrati in concomitanza, in diversi siti di iniezione. Inoltre, i valori di GMTs per il morbillo, per la parotite e per la rosolia, sono stati simili a quelli osservati a seguito di una seconda dose del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. somministrato in concomitanza con il placebo (per le informazioni di sicurezza, vedere paragrafo 4.8).

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza di anticorpi ad un anno dalla vaccinazione è stata valutata in un sottogruppo di 2.108 soggetti che sono stati coinvolti in uno studio clinico. I livelli di persistenza anticorpale nell'anno seguente la vaccinazione nei soggetti vaccinati con una singola dose di ProQuad sono stati del 98,9% (1.722/1.741) per il morbillo, 96,7% (1.676/1.733) per la parotite, 99,6% (1.796/1.804) per la rosolia, e 97,5% (1.512/1.550) per la varicella (≥ 5 unità gpELISA/mL).

L'esperienza con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. dimostra che gli anticorpi per i virus del morbillo, parotite e rosolia, sono ancora rilevabili nella maggior parte degli individui da 11 a 13 anni dopo la prima dose. In studi clinici condotti su soggetti sani che hanno ricevuto una dose del vaccino della varicella vivo (Oka/Merck), anticorpi rilevabili contro la varicella erano presenti nella maggior parte degli individui coinvolti nello studio fino a 10 anni dopo la vaccinazione.

Studi osservazionali sull'efficacia del vaccino contro la varicella a lungo termine

Dati di sorveglianza provenienti da due studi osservazionali statunitensi di efficacia nella reale pratica clinica (effectiveness) hanno confermato che una diffusa vaccinazione contro la varicella riduce il rischio di infezione di circa il 90% e che la protezione è mantenuta per un periodo di almeno 15 anni sia nei vaccinati che nei non vaccinati. Questi dati inoltre suggeriscono che la vaccinazione contro la varicella può ridurre il rischio di herpes zoster negli individui vaccinati.

Nel primo studio, uno studio a lungo termine, di coorte, prospettico, approssimativamente 7.600 bambini vaccinati nel 1995 con il vaccino della varicella nel loro secondo anno di vita sono stati monitorati attivamente per 14 anni al fine di stimare l'incidenza di varicella ed herpes zoster. Durante tutta la durata del follow-up, l'incidenza della varicella è stata approssimativamente 10 volte più bassa tra i vaccinati rispetto ai bambini della stessa età nell'epoca pre-vaccinale (l'effectiveness stimata del vaccino durante il periodo di studio è stata tra il 73% e il 90%). Rispetto all'herpes zoster, durante il periodo di follow-up si è verificato tra i vaccinati contro la varicella un numero inferiore di casi di herpes zoster rispetto a quanto previsto dai tassi di incidenza osservati in bambini della stessa età, con precedente infezione naturale da varicella, nell'epoca pre-vaccinale (rischio relativo = 0,61, IC 95% 0,43 – 0,89). I casi di varicella ed herpes zoster tra i vaccinati sono stati in genere di lieve entità.

In un secondo studio di sorveglianza a lungo termine, sono state condotte 5 indagini trasversali sull'incidenza di varicella, ognuna su un campione random di approssimativamente 8.000 bambini ed adolescenti di età da 5 a 19 anni, per un periodo di 15 anni, dal 1995 (epoca pre-vaccinale) al 2009. I risultati hanno dimostrato un graduale declino dei tassi di incidenza di varicella fino al 90-95% (approssimativamente da 10 a 20 volte) dal 1995 al 2009 in tutti i gruppi di età, nei bambini ed adolescenti sia vaccinati che non vaccinati. Inoltre, è stata osservata una diminuzione di circa il 90% (circa 10 volte) nei tassi di ospedalizzazione per varicella in tutti i gruppi di età.

Studio di sorveglianza di sicurezza osservazionale post-marketing

La sicurezza è stata valutata in uno studio osservazionale che ha incluso 69.237 bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni vaccinati con ProQuad, e 69.237 bambini corrispondenti, appartenenti ad un gruppo di confronto storico, che sono stati vaccinati in concomitanza con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., e con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Inoltre, al fine di stimare l'incidenza di crisi convulsive febbrili entro i 30 giorni dalla prima dose (vedere paragrafo 4.8), lo studio ha anche valutato la sicurezza generale di ProQuad nel periodo di 30 giorni successivo alla prima o seconda dose. In aggiunta all'incremento delle crisi convulsive febbrili dopo la prima dose, non è stata identificata nessuna problematica di sicurezza dopo la prima o seconda dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati i tradizionali studi non-clinici, ma non ci sono aspetti non-clinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica oltre i dati già inclusi negli altri paragrafi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Gelatina idrolizzata
Sodio cloruro
Sorbitolo (E 420)
Sodio glutammato
Sodio fosfato
Sodio bicarbonato
Potassio fosfato
Potassio cloruro
Medium 199 con sali di Hanks
Medium minimo di Eagle (MEM)
Neomicina
Rosso Fenolo
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Urea

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 30 minuti quando conservato ad una temperatura compresa tra 20°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma clorobutilica) in confezioni da 1 e 10.

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), senza ago, in confezioni da 1, 10 e 20.

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), con uno o due aghi separati, in confezioni da 1, 10 e 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in un flaconcino:

Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

ProQuad con solvente per la ricostituzione fornito in una siringa preriempita:

Per la sua applicazione, l'ago deve essere posizionato saldamente sulla punta della siringa e fissato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intera quantità di solvente contenuta nella siringa all'interno del flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/001
EU/1/05/323/002
EU/1/05/323/005
EU/1/05/323/006
EU/1/05/323/007
EU/1/05/323/008
EU/1/05/323/009
EU/1/05/323/010
EU/1/05/323/011
EU/1/05/323/012
EU/1/05/323/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 aprile 2006
Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point
Pennsylvania 19486
U.S.A.

Merck Sharp & Dohme Corp.
5325 Old Oxford Road
Durham
North Carolina 27712
U.S.A.

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
P.O. BOX 581, 2003 PC Haarlem
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino – Confezione da 1, 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile
1 flaconcino (polvere) + 1 flaconcino (solvente)
10 flaconcini (polvere) + 10 flaconcini (solvente)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/001 - confezione da 1
EU/1/05/323/002 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ProQuad

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita senza ago – Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita senza ago (solvente)

10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite senza ago (solvente)

20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite senza ago (solvente)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/005 - confezione da 1
EU/1/05/323/006 - confezione da 10
EU/1/06/323/007 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 1 ago separato –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10}$ DICT₅₀
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10}$ PFU

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 1 ago
10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 10 aghi
20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/008 - confezione da 1
EU/1/05/323/009 - confezione da 10
EU/1/05/323/012 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con 2 aghi separati –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ProQuad polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene (vivi, attenuati):

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B)..... $\geq 4,30 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3..... $\geq 3,00 \log_{10} \text{DICT}_{50}$
Virus della varicella ceppo Oka/Merck..... $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio, gelatina idrolizzata, sodio cloruro, E 420, sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico, sodio idrossido, urea, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 2 aghi

10 flaconcini (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi

20 flaconcini (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 40 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero. Non congelare. Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 30 minuti se conservato tra 20°C e 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/323/010 - confezione da 1
EU/1/05/323/011 - confezione da 10
EU/1/05/323/013 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ProQuad polvere per sospensione iniettabile
i.m./s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per ProQuad

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ProQuad

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino siate vaccinati perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve

ProQuad è un vaccino contenente i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella che sono stati attenuati. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

ProQuad è indicato per aiutare il bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella. Il vaccino può essere somministrato a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato anche a lattanti da 9 mesi di età in circostanze particolari (per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in regioni con alta prevalenza di morbillo).

Anche se ProQuad contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad

Non usi ProQuad

- Se la persona che deve essere vaccinata è allergica ad un qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6) compresa la neomicina.
- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da disturbi del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se la persona che deve essere vaccinata è sotto trattamento o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria di questa persona non venga accertata.

- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da tubercolosi attiva non trattata.
- Se la persona che deve essere vaccinata presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere Gravidanza e allattamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che venga somministrato ProQuad, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Un effetto indesiderato dopo la vaccinazione con vaccini del morbillo, della parotite e/o della rosolia che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) senza manifestare i sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

In caso di disturbi della coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione verrà effettuata sotto la cute.

In rare circostanze, è possibile contrarre la varicella, compresa la varicella grave, da una persona che è stata vaccinata con ProQuad. Ciò può verificarsi nelle persone che non sono state precedentemente vaccinate contro la varicella o che hanno avuto la varicella, nonché nelle persone che rientrano in una delle seguenti categorie:

- Individui con una ridotta resistenza alle malattie.
- Donne in gravidanza che non abbiano avuto la varicella o non siano state vaccinate contro la varicella.
- Neonati da madri che non hanno avuto la varicella o non sono state vaccinate contro la varicella.

Gli individui che sono stati vaccinati con ProQuad, ove possibile, devono cercare di evitare il contatto stretto, per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, con chiunque rientri in una delle categorie sopra descritte. Informi il medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che può venire a stretto contatto con la persona vaccinata.

Come con qualunque altro vaccino, ProQuad può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, della rosolia o della varicella, ma non è ancora malata, ProQuad può non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Altri medicinali e ProQuad

Informi il medico o il farmacista se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (o altri vaccini).

ProQuad può essere somministrato insieme con altri vaccini pediatrici quali Prevenar, e/o vaccino dell'epatite A, o con vaccini contenenti difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Per ciascun vaccino saranno impiegati siti differenti di iniezione.

Il medico può ritardare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG), o immunoglobuline varicella zoster (VZIG). A seguito della vaccinazione con ProQuad, IG o VZIG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal medico.

Se è necessario eseguire un test della tubercolina, questo deve essere effettuato ogni volta prima, in contemporanea, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con ProQuad.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata è stata vaccinata recentemente o se pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad può essere somministrato.

L'uso di salicilati (per esempio, acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali utilizzati come antidolorifici ed antipiretici) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad.

Gravidanza e allattamento

ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono riferirlo al medico. Il medico deciderà se somministrare o meno ProQuad.

Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza o in allattamento, sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo vaccino.

ProQuad contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

ProQuad contiene potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente “senza potassio”.

ProQuad contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 16 mg di sorbitolo per dose. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

3. Come usare ProQuad

ProQuad deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio.

Generalmente, per le iniezioni nel muscolo, per i bambini più piccoli il sito preferito di iniezione è l'area della coscia, mentre per gli individui più grandi è l'area del braccio.

Se la persona che deve essere vaccinata ha un disturbo della coagulazione o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la cute, perché a seguito della somministrazione nel muscolo può verificarsi sanguinamento.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad viene somministrato per iniezione come segue:

- Lattanti tra 9 e 12 mesi di età:
ProQuad può essere somministrato a partire da 9 mesi di età. Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella ed il morbillo, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 3 mesi.
- Individui di età pari a 12 mesi o superiore:
Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 1 mese.

Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici ed agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere ProQuad

Il medico valuterà quando somministrare la dose saltata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi reazioni allergiche (orticaria). Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o deglutire. Se la persona vaccinata manifesta una reazione allergica, contatti immediatamente il medico.

A seguito della somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati, alcuni dei quali erano gravi. Questi includono:

- Non comune (che possono interessare fino a 1 persona su 100): crisi convulsive con febbre.
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): instabilità nel camminare.

I seguenti altri effetti indesiderati riportati con l'uso di ProQuad sono stati:

- Molto comune (che possono interessare più di 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento; febbre (38,9°C o superiore);
- Comune (che possono interessare fino a 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono gonfiore o livido; irritabilità; eruzione cutanea (inclusi eruzione cutanea simile a quella del morbillo, eruzione cutanea simile a quella della varicella e eruzione cutanea al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di almeno uno dei seguenti vaccini: ProQuad, formulazioni precedenti di vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi eventi avversi includono:

- Non comune (che possono interessare più di 1 persona su 100): tosse
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): infezioni della pelle; varicella
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale non causata da infezione batterica (meningite asettica); gravi alterazioni della cute; ictus; crisi convulsive senza febbre; dolore e/o gonfiore alle articolazioni (che può essere transitorio o cronico); ed infiammazione polmonare (polmonite infettiva/polmonite).

Il medico possiede una lista più completa degli effetti indesiderati di ProQuad e delle componenti vacciniche di ProQuad (il vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. e il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck)).

Segnalazione di effetti indesiderati

Se la persona vaccinata manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ProQuad

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ProQuad

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

I principi attivi sono:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, sorbitolo (E 420), sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ProQuad e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido e il solvente si presenta come un liquido limpido incolore.

ProQuad è disponibile in confezione da 1 ed in confezione da 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s. r. o.
Tel: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,
Tel: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:
8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

Aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ProQuad

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ProQuad

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino siate vaccinati perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ProQuad e a cosa serve

ProQuad è un vaccino contenente i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella che sono stati attenuati. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

ProQuad è indicato per aiutare il bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella. Il vaccino può essere somministrato a partire da 12 mesi di età.

ProQuad può essere somministrato anche a lattanti da 9 mesi di età in circostanze particolari (per conformità con le schedule di vaccinazione nazionale, epidemie, o viaggi in regioni con alta prevalenza di morbillo).

Anche se ProQuad contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite, rosolia o varicella in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ProQuad

Non usi ProQuad

- Se la persona che deve essere vaccinata è allergica ad un qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6) compresa neomicina.
- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da disturbi del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se la persona che deve essere vaccinata è sotto trattamento o sta assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se la persona che deve essere vaccinata ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria di questa persona non venga accertata.

- Se la persona che deve essere vaccinata è affetta da tubercolosi attiva non trattata.
- Se la persona che deve essere vaccinata presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere Gravidanza e allattamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che venga somministrato ProQuad, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Un effetto indesiderato dopo la vaccinazione con vaccini del morbillo, della parotite e/o della rosolia che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) senza manifestare i sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

In caso di disturbi della coagulazione del sangue o bassi livelli di piastrine nel sangue, l'iniezione verrà effettuata sotto la cute.

In rare circostanze, è possibile contrarre la varicella, compresa la varicella grave, da una persona che è stata vaccinata con ProQuad. Ciò può verificarsi nelle persone che non sono state precedentemente vaccinate contro la varicella o che hanno avuto la varicella, nonché nelle persone che rientrano in una delle seguenti categorie:

- Individui con una ridotta resistenza alle malattie.
- Donne in gravidanza che non abbiano avuto la varicella o non siano state vaccinate contro la varicella.
- Neonati da madri che non hanno avuto la varicella o non sono state vaccinate contro la varicella.

Gli individui che sono stati vaccinati con ProQuad, ove possibile, devono cercare di evitare il contatto stretto, per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, con chiunque rientri in una delle categorie sopra descritte. Informi il medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che può venire a stretto contatto con la persona che sta per essere vaccinata.

Come con qualunque altro vaccino, ProQuad può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, della rosolia o della varicella, ma non è ancora malata, ProQuad può non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Altri medicinali e ProQuad

Informi il medico o il farmacista se la persona che deve essere vaccinata sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (o altri vaccini).

ProQuad può essere somministrato insieme con altri vaccini pediatrici quali Prevenar, e/o vaccino dell'epatite A, o con vaccini contenenti difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inattivata, o epatite B. Per ciascun vaccino saranno impiegati siti differenti di iniezione.

Il medico può ritardare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (IG), o immunoglobuline varicella zoster (VZIG). A seguito della vaccinazione con ProQuad, IG o VZIG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal medico.

Se è necessario eseguire un test della tubercolina, questo deve essere effettuato ogni volta prima, in contemporanea, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con ProQuad.

Informi il medico se la persona che deve essere vaccinata è stata vaccinata recentemente o se pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad può essere somministrato.

L'uso di salicilati (per esempio, acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali utilizzati come antidolorifici ed antipiretici) deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione con ProQuad.

Gravidanza e allattamento

ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono riferirlo al medico. Il medico deciderà se somministrare o meno ProQuad.

Se la persona che deve essere vaccinata è in gravidanza o in allattamento, sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo vaccino.

ProQuad contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

ProQuad contiene potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

ProQuad contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 16 mg di sorbitolo per dose. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

3. Come usare ProQuad

ProQuad deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio.

Generalmente, per le iniezioni nel muscolo, per i bambini più piccoli il sito preferito di iniezione è l'area della coscia, mentre per gli individui più grandi è l'area del braccio.

Se la persona che deve essere vaccinata ha un disturbo della coagulazione o bassi livelli di piastrine, il vaccino deve essere somministrato sotto la cute, perché a seguito della somministrazione nel muscolo può verificarsi sanguinamento.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad viene somministrato per iniezione come segue:

- Lattanti tra 9 e 12 mesi di età:
ProQuad può essere somministrato a partire da 9 mesi di età. Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella ed il morbillo, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 3 mesi.
- Individui di età pari a 12 mesi o superiore:
Per assicurare una protezione ottimale contro la varicella, due dosi di ProQuad devono essere somministrate a distanza di almeno 1 mese.

Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici ed agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere ProQuad

Il medico valuterà quando somministrare la dose saltata.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi reazioni allergiche (orticaria). Alcune di queste reazioni possono essere gravi e possono includere difficoltà a respirare o deglutire. Se la persona vaccinata manifesta una reazione allergica, contatti immediatamente il medico.

A seguito della somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati, alcuni dei quali erano gravi. Questi includono:

- Non comune (che possono interessare fino a 1 persona su 100): crisi convulsive con febbre.
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): instabilità nel camminare.

I seguenti altri effetti indesiderati riportati con l'uso di ProQuad sono stati:

- Molto comune (che possono interessare più di 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento; febbre (38,9°C o superiore);
- Comune (che possono interessare fino a 1 persona su 10): reazioni al sito di iniezione che includono gonfiore o livido; irritabilità; eruzione cutanea (inclusi eruzione cutanea simile a quella del morbillo, eruzione cutanea simile a quella della varicella e eruzione cutanea al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso di almeno uno dei seguenti vaccini: ProQuad, formulazioni precedenti di vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc., o vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). Questi eventi avversi includono:

- Non comune (che possono interessare più di 1 persona su 100): tosse
- Raro (che possono interessare fino a 1 persona su 1.000): infezioni della pelle; varicella
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale non causata da infezione batterica (meningite asettica); gravi alterazioni della cute; ictus; crisi convulsive senza febbre; dolore e/o gonfiore alle articolazioni (che può essere transitorio o cronico); ed infiammazione polmonare (polmonite infettiva/polmonite).

Il medico possiede una lista più completa degli effetti indesiderati di ProQuad e delle componenti vacciniche di ProQuad (il vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. e il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck)).

Segnalazione di effetti indesiderati

Se la persona vaccinata manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ProQuad

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ProQuad

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 mL) contiene:

I principi attivi sono:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICT₅₀ *

Virus della varicella³ ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato).....non meno di 3,99 log₁₀ PFU**

*50% della dose infettante la coltura tissutale

**unità formanti placca

(¹) Prodotto su cellule embrionali di pollo.

(²) Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani (WI-38).

(³) Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5).

Gli altri componenti sono:

Polvere

Saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, sorbitolo (E 420), sodio glutammato, sodio fosfato, sodio bicarbonato, potassio fosfato, potassio cloruro, Medium 199 con sali di Hanks, MEM, neomicina, rosso fenolo, acido cloridrico e sodio idrossido.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ProQuad e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito insieme al flaconcino di polvere.

La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido e il solvente si presenta come un liquido limpido incolore.

ProQuad è disponibile in confezioni da 1, 10 e 20. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s. r. o.
Tel: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme,
Tel: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:
8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Prima della miscelazione con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore da bianco a giallo pallido. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido da giallo pallido a leggermente rosato.

Per la ricostituzione del vaccino utilizzare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che possono inattivare il vaccino.

È importante utilizzare una siringa sterile separata e un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Devono essere utilizzati un ago per la ricostituzione e un ago separato nuovo per l'iniezione.

ProQuad non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Istruzioni per la ricostituzione

Per la sua applicazione, l'ago deve essere posizionato saldamente sulla punta della siringa e fissato ruotandolo di un quarto di giro (90°).

Iniettare l'intera quantità di solvente contenuta nella siringa all'interno del flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di eventuali particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Qualora si osservi una delle due condizioni, eliminare il vaccino.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 30 minuti.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Aspirare con una siringa dal flaconcino l'intero contenuto di vaccino ricostituito, cambiare l'ago e iniettare l'intero volume per via sottocutanea o intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Vedere anche il paragrafo 3 Come usare ProQuad