

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 vaccinico 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 vaccिनico 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 vaccिनico 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 vaccिनico 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. PROPRIETÀ 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 sieroconversione 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 sieroprote- zione)	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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Agenzia Italiana del Farmaco