

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

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

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀
DICC₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)...non meno di 4,30 log₁₀
DICC₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀
DICC₅₀ *

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** 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).

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 trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nei soggetti a partire dai 12 mesi di età somministrare due dosi di ProQuad o una singola dose di ProQuad seguita da una seconda dose di un vaccino monovalente antivariella 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. E' preferibile che la seconda dose sia somministrata entro i tre mesi successivi alla prima dose.

Nota: le raccomandazioni ufficiali vigenti possono variare per quel che riguarda l'intervallo tra le dosi e la necessità di due dosi o una dose di morbillo, parotite e rosolia e di un vaccino contenente varicella.

ProQuad può essere usato come seconda dose nei soggetti a partire dai 12 mesi di età 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 sottocutanea nella regione deltoidea del braccio o nella regione antero-laterale superiore della coscia.

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per la preparazione.

NON INIETTARE PER VIA ENDOVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, ad uno qualsiasi degli eccipienti, o alla neomicina, che può essere presente in tracce residue (vedere paragrafi 2, 4.4 e 6.1).

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). ProQuad non è controindicato nei soggetti che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es. per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresi ipogammaglobulinemia e disgamma globulinemia e AIDS, o infezione da HIV sintomatica o di classe CDC 2 o più alta, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ < 25% (vedere paragrafo 4.4). Nei soggetti 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 soggetto da vaccinare.

Tubercolosi attiva non trattata (vedere paragrafo 4.4).

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

Gravidanza (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un adeguato trattamento medico e supervisione 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 rischio potenziale-beneficio dovrebbe essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

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

Questo vaccino contiene 16 mg di sorbitolo come eccipiente. Pazienti con rare patologie ereditarie di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo vaccino.

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.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con ProQuad potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gravidanza

Vedere paragrafi 4.3 e 4.6.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola è stata riscontrata nella maggior parte dei soggetti 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 dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

L'esperienza post-registrazione con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) suggerisce che la trasmissione del virus vaccिनico della varicella può verificarsi raramente da soggetti vaccinati sani che sviluppano rash tipo varicella a soggetti in contatto suscettibili alla varicella, così come a soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella (vedere paragrafo 4.8).

I soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- soggetti 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.

I soggetti vaccinati devono evitare, ogniqualvolta possibile, contatti stretti con soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella fino a 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui il contatto con soggetti 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

Non sono disponibili dati clinici in merito allo sviluppo o peggioramento della trombocitopenia in soggetti vaccinati con ProQuad. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con il vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, indica che i soggetti con trombocitopenia in atto possono sviluppare una forma più grave di trombocitopenia a seguito della vaccinazione. Inoltre, i soggetti che hanno manifestato trombocitopenia dopo la prima dose di un vaccino vivo antimorbillo, antiparotite e antirosolia, possono sviluppare trombocitopenia con dosi ripetute. Si può valutare lo stato sierologico per determinare se siano necessarie o meno ulteriori dosi di vaccino. In questi casi il rapporto rischio potenziale-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.8).

Altro

Non sono disponibili dati clinici per ProQuad in soggetti nei quali è nota l'infezione da virus che causano immunodeficienza nell'uomo senza evidenza di immunosoppressione. Per questi soggetti deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio-beneficio (vedere paragrafo 4.3).

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 tubercolotici non trattati (vedere paragrafo 4.3).

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.

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 (per 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.

E' stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono deprimere temporaneamente la intradermo-reazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, bisognerebbe eseguirlo prima, contemporaneamente o almeno 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 ciascuno dei seguenti vaccini: Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A. 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 simili (vedere paragrafo 4.8).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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. Pertanto, ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza; inoltre, la gravidanza deve essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafi 4.1, 4.3 e 4.4).

Nel consigliare donne che vengono inavvertitamente vaccinate in gravidanza o che diventano gravide entro i 3 mesi successivi alla vaccinazione, il medico deve essere messo a conoscenza di quanto segue: (1) I dati indicano che contrarre il morbillo selvaggio durante la gravidanza aumenta il rischio di danno fetale. Un aumento dell'incidenza di aborti spontanei, di nati morti, di difetti congeniti e di parti prematuri, è stato osservato a seguito dell'infezione da morbillo selvaggio durante la gravidanza. Non vi sono studi adeguati sul ceppo (vaccinico) attenuato del virus del morbillo somministrato in gravidanza. Tuttavia, sarebbe prudente presumere che il ceppo vaccinico del virus sia anch'esso in grado di indurre effetti avversi nel feto; (2) L'infezione da parotite durante il primo trimestre di gravidanza può aumentare il numero di aborti spontanei. Sebbene sia stato mostrato che il virus vaccinico della parotite sia in grado di infettare la placenta ed il feto, non vi è alcuna evidenza che ciò sia causa di malformazioni congenite nell'uomo; (3) Nel corso di un'indagine durata 15 anni e che ha coinvolto più di 1.100 donne in gravidanza alle quali era stato somministrato il vaccino antirosolia nei tre mesi antecedenti o seguenti il concepimento (635 delle quali avevano ricevuto il ceppo Wistar RA 27/3), nessun neonato ha presentato anomalie compatibili con la sindrome congenita da rosolia; e (4) è noto che la varicella selvaggia causa danno fetale ed è associata ad un aumentato rischio di herpes zoster nel primo anno di vita ed a grave infezione da varicella nel neonato.

Nota: le raccomandazioni ufficiali possono variare per quel che riguarda la durata del periodo di attesa, dopo la vaccinazione, in cui si raccomanda di evitare la gravidanza.

Gli studi hanno mostrato che le puerpere immunizzate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti in allattamento. Nei 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 in allattamento.

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.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici ProQuad è stato somministrato, non in concomitanza con altri vaccini, a 6.083 bambini dai 12 ai 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 soggetti che hanno ricevuto la precedente formulazione di ProQuad, rispetto ai soggetti 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 ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ dopo misurazione orale o comunque anormale) e rash tipo morbilli. Sia la febbre sia il rash tipo morbilli che si sono manifestati 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 nei soggetti 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 rash al sito di iniezione.

A seguito della somministrazione concomitante di ProQuad con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A, sebbene la percentuale di casi di febbre riportati sia stata leggermente più alta (gruppo di somministrazione concomitante 20,2% dei casi rispetto al gruppo di somministrazione del solo ProQuad 13,5% dei casi), il profilo complessivo di sicurezza dei vaccini somministrati è risultato simile.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

La frequenza di reazioni avverse dopo una seconda dose di ProQuad è stata in genere simile, o inferiore, a quella osservata dopo la prima dose. La frequenza di febbre è stata più bassa dopo la seconda dose rispetto alla prima 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 soggetti a partire dai 2 anni di età che non avevano precedentemente ricevuto i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate come correlate al vaccino dallo sperimentatore in soggetti vaccinati con una singola dose di ProQuad. Diversi eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici e sono segnalati con il simbolo (\dagger). 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). Questi eventi avversi sono elencati a seguire, senza tener conto della causalità o frequenza (frequenza *non nota*).

[Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), inclusi rapporti isolati; frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)]

Infezioni ed infestazioni

Comuni: infezione delle vie respiratorie superiori.

Non comuni: infezione dell'orecchio, gastroenterite, nasofaringite, otite media, faringite, roseola, infezione virale, rash virale.

Rare: bronchiolite, rash da pannolino con candidosi secondaria, candidosi, cellulite, laringotracheobronchite acuta infettiva, gastroenterite virale, malattia mani-piedi-bocca, influenza, pseudo-laringotracheobronchite acuta infettiva, infezione respiratoria, infezione della cute, tonsillite, varicella \dagger , congiuntivite virale.

Frequenza non nota: meningite asettica (vedere sotto), morbillo atipico, epididimite, herpes zoster, infezione, influenza, morbillo, orchite, parotite.

Sono stati riscontrati casi di meningite asettica a seguito della vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. Sebbene sia 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.

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Rare: leucocitosi, linfadenopatia.

Frequenza non nota: linfadenite, linfadenopatia locale, trombocitopenia.

Alterazioni del sistema immunitario

Rare: ipersensibilità.

Frequenza non nota: reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico, anafilassi in individui con o senza anamnesi di allergia.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, riduzione dell'appetito.

Rare: disidratazione.

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità.

Non comuni: pianto, insonnia, disturbi del sonno.

Rari: agitazione, apatia, dipendenza, sbalzi emotivi, nervosismo, agitazione psicomotoria.

Alterazioni del sistema nervoso

Non comuni: convulsione febbrile, sonnolenza.

Rare: atassia, convulsione, cefalea, pianto acuto, ipercinesia, ipersonnia, letargia, tremore.

Frequenza non nota: convulsioni o accessi afebrili, paralisi di Bell, evento cerebrovascolare, vertigini, disturbi del sonno, encefalite (vedere sotto), encefalopatia (vedere sotto), sindrome di Guillain-Barré, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, parestesia, polineurite, polineuropatia, panencefalite sclerosante subacuta (vedere sotto), sincope, mielite trasversa, tremore.

Convulsioni febbrili sono state riportate nei bambini che hanno ricevuto ProQuad. Un'analisi di uno studio di sicurezza osservazionale post marketing condotto su bambini (N=31.298, il 99% dei quali era nel secondo anno di vita) che hanno ricevuto la loro prima dose di vaccino ha mostrato, in accordo con i dati provenienti da studi clinici sulla latenza di febbre e rash tipo morbillo, che le convulsioni febbrili si verificano più frequentemente da 5 a 12 giorni dopo la vaccinazione con ProQuad (n=22; 0,7 su 1.000 bambini) rispetto ai dati ottenuti sui bambini del gruppo di controllo storico, di età e genere comparabile, vaccinati con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato in concomitanza con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (N=31.298) prima che ProQuad fosse disponibile (n=10; 0,3 su 1.000 bambini). Nel periodo di tempo compreso tra 0 e 30 giorni dopo la vaccinazione, l'incidenza delle convulsioni febbrili riscontrate con ProQuad (n=44; 1,4 su 1000 bambini) era simile a quella osservata nei bambini che avevano ricevuto il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., in concomitanza con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (n=40; 1,3 su 1.000 bambini).

Encefalite ed encefalopatia (escludendo la panencefalite sclerosante subacuta [SSPE]) sono state riportate approssimativamente con una frequenza di un caso ogni 3 milioni di dosi di vaccino contenente morbillo prodotto da Merck & Co., Inc. La sorveglianza post-marketing su più di 428 milioni di dosi che sono state distribuite in tutto il mondo (dal 1978 al 2005) indica che eventi avversi gravi quali encefalite ed encefalopatia continuano ad essere segnalati raramente. In conclusione, in nessun caso è stato mostrato che queste reazioni siano state effettivamente causate dal vaccino;

tuttavia, i dati suggeriscono la possibilità che alcuni di questi casi possano essere causati dai vaccini del morbillo.

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 antimorbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto negli USA nei *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.

Disturbi oculari

Rari: congiuntivite, secrezione oculare, infiammazione della palpebra, irritazione dell'occhio, edema oculare, iperemia oculare, lacrimazione, fastidio visivo.

Frequenza non nota: edema della palpebra, irritazione, neurite ottica, retinite, neurite retrobulbare.

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Rare: otalgia.

Frequenza non nota: sordità neurosensoriale.

Alterazioni del sistema vascolare

Rare: vampate, pallore.

Frequenza non nota: travaso sanguigno.

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Non comuni: tosse, congestione nasale, congestione respiratoria, rinorrea.

Rare: asma, congestione polmonare, sinusite, starnuti, respiro affannoso.

Frequenza non nota: spasmo bronchiale, bronchite, epistassi, infiammazione polmonare (vedere paragrafo 4.3), polmonite, congestione polmonare, rinite, sinusite, mal di gola.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: diarrea, vomito.

Rare: dolore all'addome superiore, feci patologiche, costipazione, flatulenza, nausea, aumento della salivazione, stomatite, dentizione.

Frequenza non nota: dolore addominale, ematochezia, ulcera del cavo orale.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash tipo morbillo[‡], rash, rash tipo varicella[‡]

Non comuni: dermatite (inclusa rash da contatto, rash atopico e rash da pannolino), rash da calore, rash tipo rosolia[‡], orticaria, esantema virale, eczema, eritema.

Rare: acne, cute umida, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaco, esantema, livedo reticularis, rash papulare, prurito, depigmentazione cutanea, lesioni della pelle, rash tipo zoster.

Frequenza non nota: eritema multiforme, porpora di Henoch-Schönlein, herpes simplex, impetigine, pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson, eritema solare.

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Rare: dolore al braccio, irrigidimento muscoloscheletrico.

Frequenza non nota: artrite e/o artralgia (di solito transitoria e raramente cronica [vedere sotto]), dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore dell'anca, della gamba o del collo, gonfiore.

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.

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.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: febbre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ (dopo misurazione orale o comunque anormale)[‡], eritema[‡] o dolore/dolorabilità/irritazione[‡] al sito di iniezione.

Comuni: ecchimosi o gonfiore[‡] al sito di iniezione, rash al sito di iniezione[‡].

Non comuni: astenia/affaticamento, emorragia al sito di iniezione, indurimento o calore al sito di iniezione, edema al sito di iniezione, malessere.

Rari: malattia simil-influenzale, desquamazione al sito di iniezione, depigmentazione al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, rash non specifico al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, cicatrice al sito di iniezione, ipertermia, dolore, dolore/dolorabilità/irritazione.

Frequenza non nota: reazioni al sito di iniezione (bruciore e/o sensazione di puntura di breve durata, eczema, edema/gonfiore, rash tipo orticaria, ematoma, indurimento, nodulo, vescicole, intorpidimento e arrossamento), infiammazione, anormalità delle labbra, papillite, ruvidità/secchezza, rigidità, trauma, rash tipo varicella, emorragia venosa al sito di iniezione, sensazione di calore, calore al contatto.

Indagini diagnostiche

Raro: perdita di peso.

Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche

Rare: contusione, lesione tipo morso/puntura non velenosa.

Circostanze sociali

Rare: compromissione delle normali attività quotidiane.

- Casi di herpes zoster negli studi clinici

In uno studio clinico sono stati riportati 2 casi di herpes zoster su 2108 soggetti sani tra i 12 ed i 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 sui soggetti vaccinati contro la varicella raccolti fino a nove anni suggeriscono che non si ha aumento della frequenza di herpes zoster in questa popolazione. Tuttavia, l'effetto a lungo termine della vaccinazione antivaricella sull'incidenza di herpes zoster non è attualmente conosciuto. Non sono ad oggi disponibili dati a lungo termine per ProQuad.

- Trasmissione

Raramente il virus vaccinico della varicella può essere trasmesso ai soggetti in contatto con i vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) che sviluppano un rash tipo varicella (vedere paragrafo 4.4). In particolare, questo tipo di trasmissione è stato documentato 3 volte su più di 40 milioni di dosi distribuite di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). La trasmissione del virus vaccinico della varicella da parte dei vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) in assenza di un rash tipo varicella è stata segnalata ma non confermata.

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato.

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 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=1114) a 2 dosi (N=1102) 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 ai 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.

E' 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 6987 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.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di 2 studi clinici, a 1035 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 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 2108 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% (1722/1741) per il morbillo, 96,7% (1676/1733) per la parotite, 99,6% (1796/1804) per la rosolia, e 97,5% (1512/1550) 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

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
Sodio glutammato
Sodio fosfato
Sodio bicarbonato
Potassio fosfato
Potassio cloruro
Medium 199 con sali di Hanks
Milieu minimo di Eagle (MEM)
Neomicina
Rosso Fenolo
Acido Cloridrico (per stabilizzare il pH)
Idrossido di Sodio (per stabilizzare il pH)
Urea

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

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 a temperatura compresa tra 20°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C). Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione del vaccino impiegare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che potrebbero inattivare il vaccino. ProQuad, una volta ricostituito, si presenta come un liquido chiaro da giallo pallido a leggermente rosato.

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

Aspirare l'intero volume di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

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.

Il vaccino ricostituito non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del vaccino differisce da quanto descritto sopra.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

EU/1/05/323/001
EU/1/05/323/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/04/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀
DICC₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀
DICC₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀
DICC₅₀ *

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** 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).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nei soggetti a partire dai 12 mesi di età somministrare due dosi di ProQuad o una singola dose di ProQuad seguita da una seconda dose di 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. E' preferibile che la seconda dose sia somministrata entro i tre mesi successivi alla prima dose.

Nota: le raccomandazioni ufficiali vigenti possono variare per quel che riguarda l'intervallo tra le dosi e la necessità di due dosi o una dose di morbillo, parotite e rosolia e di un vaccino contenente la varicella.

ProQuad può essere usato come seconda dose in soggetti a partire dai 12 mesi di età 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 sottocutanea nella regione deltoidea del braccio o nella regione antero-laterale superiore della coscia.

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per la preparazione.

NON INIETTARE PER VIA ENDOVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella o vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, ad uno qualsiasi degli eccipienti, o alla neomicina, che può essere presente in tracce residue (vedere paragrafi 2, 4.4 e 6.1).

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). ProQuad non è controindicato nei soggetti che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es. per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresi ipogammaglobulinemia e disgamma globulinemia e AIDS, o infezione da HIV sintomatica o di classe CDC 2 o più alta, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ < 25% (vedere paragrafo 4.4). Nei soggetti 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 soggetto da vaccinare.

Tubercolosi attiva non trattata (vedere paragrafo 4.4).

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

Gravidanza (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Un adeguato trattamento medico e supervisione 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 rischio potenziale-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

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

Questo vaccino contiene 16 mg di sorbitolo come eccipiente. Pazienti con rare patologie ereditarie di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo vaccino.

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.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con ProQuad potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gravidanza

Vedere paragrafi 4.3 e 4.6.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola è stata riscontrata nella maggior parte dei soggetti 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 dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

L'esperienza post-registrazione con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) suggerisce che la trasmissione del virus vaccिनico della varicella può verificarsi raramente da soggetti vaccinati sani che sviluppano rash tipo varicella a soggetti in contatto suscettibili alla varicella, così come a soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella (vedere paragrafo 4.8).

I soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella includono:

- soggetti 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.

I soggetti vaccinati devono evitare, ogniqualvolta possibile, contatti stretti con soggetti ad alto rischio suscettibili alla varicella fino a 6 settimane dopo la vaccinazione. Nei casi in cui il contatto con soggetti 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

Non sono disponibili dati clinici in merito allo sviluppo o peggioramento della trombocitopenia in soggetti vaccinati con ProQuad. Tuttavia, l'esperienza post-marketing con il vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia, indica che i soggetti con trombocitopenia in atto possono sviluppare una forma più grave di trombocitopenia a seguito della vaccinazione. Inoltre, i soggetti che hanno manifestato trombocitopenia dopo la prima dose di un vaccino vivo antimorbillo, antiparotite e antirosolia, possono sviluppare trombocitopenia con dosi ripetute. Si può valutare lo stato sierologico per determinare se siano necessarie o meno ulteriori dosi di vaccino. In questi casi il rapporto rischio potenziale-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione con ProQuad (vedere paragrafo 4.8).

Altro

Non sono disponibili dati clinici per ProQuad in soggetti nei quali è nota l'infezione da virus che causano immunodeficienza nell'uomo senza evidenza di immunosoppressione. Per questi soggetti deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio-beneficio (vedere paragrafo 4.3).

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 tubercolotici non trattati (vedere paragrafo 4.3).

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.

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 (per 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.

E' stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono deprimere temporaneamente la intradermo-reazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, bisognerebbe eseguirlo prima, contemporaneamente o almeno 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 ciascuno dei seguenti vaccini: Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A. 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 simili (vedere paragrafo 4.8).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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. Pertanto, ProQuad non deve essere somministrato a donne in gravidanza; inoltre, la gravidanza deve essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafi 4.1, 4.3 e 4.4).

Nel consigliare donne che vengono inavvertitamente vaccinate in gravidanza o che diventano gravide entro i 3 mesi successivi alla vaccinazione, il medico deve essere messo a conoscenza di quanto segue: (1) I dati indicano che contrarre il morbillo selvaggio durante la gravidanza aumenta il rischio di danno fetale. Un aumento dell'incidenza di aborti spontanei, di nati morti, di difetti congeniti e di parti prematuri, è stato osservato a seguito dell'infezione da morbillo selvaggio durante la gravidanza. Non vi sono studi adeguati sul ceppo (vaccinico) attenuato del virus del morbillo somministrato in gravidanza. Tuttavia, sarebbe prudente presumere che il ceppo vaccinico del virus sia anch'esso in grado di indurre effetti avversi nel feto; (2) L'infezione da parotite durante il primo trimestre di gravidanza può aumentare il numero di aborti spontanei. Sebbene sia stato mostrato che il virus vaccinico della parotite sia in grado di infettare la placenta ed il feto, non vi è alcuna evidenza che ciò sia causa di malformazioni congenite nell'uomo; (3) Nel corso di un'indagine durata 15 anni e che ha coinvolto più di 1100 donne in gravidanza alle quali era stato somministrato il vaccino antirosolia nei tre mesi antecedenti o seguenti il concepimento (635 delle quali avevano ricevuto il ceppo Wistar RA 27/3), nessun neonato ha presentato anomalie compatibili con la sindrome congenita da rosolia; e (4) è noto che la varicella selvaggia causa danno fetale ed è associata ad un aumentato rischio di herpes zoster nel primo anno di vita ed a grave infezione da varicella nel neonato.

Nota: le raccomandazioni ufficiali possono variare per quel che riguarda la durata del periodo di attesa, dopo la vaccinazione, in cui si raccomanda di evitare la gravidanza.

Gli studi hanno mostrato che le puerpere immunizzate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti in allattamento. Nei 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 in allattamento.

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.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici ProQuad è stato somministrato, non in concomitanza con altri vaccini, a 6083 bambini dai 12 ai 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 soggetti che hanno ricevuto la precedente formulazione di ProQuad, rispetto ai soggetti 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 ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ dopo misurazione orale o comunque anormale) e rash tipo morbilli. Sia la febbre sia il rash tipo morbilli che si sono manifestati 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 nei soggetti 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 rash al sito di iniezione.

A seguito della somministrazione concomitante di ProQuad con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A, sebbene la percentuale di casi di febbre riportati sia stata leggermente più alta (gruppo di somministrazione concomitante 20,2% dei casi rispetto al gruppo di somministrazione del solo ProQuad 13,5% dei casi), il profilo complessivo di sicurezza dei vaccini somministrati è risultato simile.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

La frequenza di reazioni avverse dopo una seconda dose di ProQuad è stata in genere simile, o inferiore, a quella osservata dopo la prima dose. La frequenza di febbre è stata più bassa dopo la seconda dose rispetto alla prima 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 soggetti a partire dai 2 anni di età che non avevano precedentemente ricevuto i vaccini del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate come correlate al vaccino dallo sperimentatore in soggetti vaccinati con una singola dose di ProQuad. Diversi eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici e sono segnalati con il simbolo (\dagger). 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). Questi eventi avversi sono elencati a seguire, senza tener conto della causalità o frequenza (frequenza *non nota*).

[Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), inclusi rapporti isolati; frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)]

Infezioni ed infestazioni

Comuni: infezione delle vie respiratorie superiori.

Non comuni: infezione dell'orecchio, gastroenterite, nasofaringite, otite media, faringite, roseola, infezione virale, rash virale.

Rare: bronchiolite, rash da pannolino con candidosi secondaria, candidosi, cellulite, laringotracheobronchite acuta infettiva, gastroenterite virale, malattia mani-piedi-bocca, influenza, pseudo-laringotracheobronchite acuta infettiva, infezione respiratoria, infezione della cute, tonsillite, varicella \dagger , congiuntivite virale.

Frequenza non nota: meningite asettica (vedere sotto), morbillo atipico, epididimite, herpes zoster, infezione, influenza, morbillo, orchite, parotite.

Sono stati riscontrati casi di meningite asettica a seguito della vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. Sebbene sia 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.

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Rare: leucocitosi, linfadenopatia.

Frequenza non nota: linfadenite, linfadenopatia locale, trombocitopenia.

Alterazioni del sistema immunitario

Rare: ipersensibilità.

Frequenza non nota: reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico, anafilassi in individui con o senza anamnesi di allergia.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, riduzione dell'appetito.

Rare: disidratazione.

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità.

Non comuni: pianto, insonnia, disturbi del sonno.

Rari: agitazione, apatia, dipendenza, sbalzi emotivi, nervosismo, agitazione psicomotoria.

Alterazioni del sistema nervoso

Non comuni: convulsione febbrile, sonnolenza.

Rare: atassia, convulsione, cefalea, pianto acuto, ipercinesia, ipersonnia, letargia, tremore.

Frequenza non nota: convulsioni o accessi afebrili, paralisi di Bell, evento cerebrovascolare, vertigini, disturbi del sonno, encefalite (vedere sotto), encefalopatia (vedere sotto), sindrome di Guillain-Barré, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, parestesia, polineurite, polineuropatia, panencefalite sclerosante subacuta (vedere sotto), sincope, mielite trasversa, tremore.

Convulsioni febbrili sono state riportate nei bambini che hanno ricevuto ProQuad. Un'analisi di uno studio di sicurezza osservazionale post marketing condotto su bambini (N=31.298, il 99% dei quali era nel secondo anno di vita) che hanno ricevuto la loro prima dose di vaccino ha mostrato, in accordo con i dati provenienti da studi clinici sulla latenza di febbre e rash tipo morbillo, che le convulsioni febbrili si verificano più frequentemente da 5 a 12 giorni dopo la vaccinazione con ProQuad (n=22; 0,7 su 1.000 bambini) rispetto ai dati ottenuti sui bambini del gruppo di controllo storico, di età e genere comparabile, vaccinati con il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato in concomitanza con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (N=31.298) prima che ProQuad fosse disponibile (n=10; 0,3 su 1.000 bambini). Nel periodo di tempo compreso tra 0 e 30 giorni dopo la vaccinazione, l'incidenza delle convulsioni febbrili riscontrate con ProQuad (n=44; 1,4 su 1000 bambini) era simile a quella osservata nei bambini che avevano ricevuto il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., in concomitanza con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) (n=40; 1,3 su 1.000 bambini).

Encefalite ed encefalopatia (escludendo la panencefalite sclerosante subacuta [SSPE]) sono state riportate approssimativamente con una frequenza di un caso ogni 3 milioni di dosi di vaccino contenente morbillo prodotto da Merck & Co., Inc. La sorveglianza post-marketing su più di 428 milioni di dosi che sono state distribuite in tutto il mondo (dal 1978 al 2005) indica che eventi avversi gravi quali encefalite ed encefalopatia continuano ad essere segnalati raramente. In conclusione, in

nessun caso è stato mostrato che queste reazioni siano state effettivamente causate dal vaccino; tuttavia, i dati suggeriscono la possibilità che alcuni di questi casi possano essere causati dai vaccini del morbillo.

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 antimorbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto negli USA nei *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.

Disturbi oculari

Rari: congiuntivite, secrezione oculare, infiammazione della palpebra, irritazione dell'occhio, edema oculare, iperemia oculare, lacrimazione, fastidio visivo.

Frequenza non nota: edema della palpebra, irritazione, neurite ottica, retinite, neurite retrobulbare.

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Rare: otalgia.

Frequenza non nota: sordità neurosensoriale.

Alterazioni del sistema vascolare

Rare: vampate, pallore.

Frequenza non nota: travaso sanguigno.

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Non comuni: tosse, congestione nasale, congestione respiratoria, rinorrea.

Rare: asma, congestione polmonare, sinusite, starnuti, respiro affannoso.

Frequenza non nota: spasmo bronchiale, bronchite, epistassi, infiammazione polmonare (vedere paragrafo 4.3), polmonite, congestione polmonare, rinite, sinusite, mal di gola.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: diarrea, vomito.

Rare: dolore all'addome superiore, feci patologiche, costipazione, flatulenza, nausea, aumento della salivazione, stomatite, dentizione.

Frequenza non nota: dolore addominale, ematochezia, ulcera del cavo orale.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash tipo morbillo[‡], rash, rash tipo varicella[‡]

Non comuni: dermatite (inclusa rash da contatto, rash atopico e rash da pannolino), rash da calore, rash tipo rosolia[‡], orticaria, esantema virale, eczema, eritema.

Rare: acne, cute umida, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaco, esantema, livedo reticularis, rash papulare, prurito, depigmentazione cutanea, lesioni della pelle, rash tipo zoster.

Frequenza non nota: eritema multiforme, porpora di Henoch-Schönlein, herpes simplex, impetigine, pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson, eritema solare.

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Rare: dolore al braccio, irrigidimento muscoloscheletrico.

Frequenza non nota: artrite e/o artralgia (di solito transitoria e raramente cronica [vedere sotto]), dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore dell'anca, della gamba o del collo, gonfiore.

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.

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.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: febbre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ (dopo misurazione orale o comunque anormale)[†], eritema[†] o dolore/dolorabilità/irritazione[†] al sito di iniezione.

Comuni: ecchimosi o gonfiore[†] al sito di iniezione, rash al sito di iniezione[†].

Non comuni: astenia/affaticamento, emorragia al sito di iniezione, indurimento o calore al sito di iniezione, edema al sito di iniezione, malessere.

Rari: malattia simil-influenzale, desquamazione al sito di iniezione, depigmentazione al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, rash non specifico al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione, cicatrice al sito di iniezione, ipertermia, dolore, dolore/dolorabilità/irritazione.

Frequenza non nota: reazioni al sito di iniezione (bruciore e/o sensazione di puntura di breve durata, eczema, edema/gonfiore, rash tipo orticaria, ematoma, indurimento, nodulo, vescicole, intorpidimento e arrossamento), infiammazione, anormalità delle labbra, papillite, ruvidità/secchezza, rigidità, trauma, rash tipo varicella, emorragia venosa al sito di iniezione, sensazione di calore, calore al contatto.

Indagini diagnostiche

Raro: perdita di peso.

Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche

Rare: contusione, lesione tipo morso/puntura non velenosa.

Circostanze sociali

Rare: compromissione delle normali attività quotidiane.

- Casi di herpes zoster negli studi clinici

In uno studio clinico sono stati riportati 2 casi di herpes zoster su 2108 soggetti sani tra i 12 ed i 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 sui soggetti vaccinati per la varicella raccolti fino a nove anni suggeriscono che non si ha aumento della frequenza di herpes zoster in questa popolazione. Tuttavia, l'effetto a lungo termine della vaccinazione antivariella sull'incidenza di herpes zoster non è attualmente conosciuto. Non sono ad oggi disponibili dati a lungo termine per ProQuad.

- Trasmissione

Raramente il virus vaccिनico della varicella può essere trasmesso ai soggetti in contatto con i vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) che sviluppino un rash tipo varicella (vedere paragrafo 4.4). In particolare, questo tipo di trasmissione è stato documentato 3 volte su più di 40 milioni di dosi distribuite di vaccino della varicella vivo (Oka/Merck). La trasmissione del virus vaccिनico della varicella da parte dei vaccinati con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck) in assenza di un rash tipo varicella è stata segnalata ma non confermata.

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato.

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 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=1114) a 2 dosi (N=1102) 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 ai 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.

E' 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 6987 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.

Bambini che hanno ricevuto una seconda dose di ProQuad

Nel corso di 2 studi clinici, a 1035 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 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 2108 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% (1722/1741) per il morbillo, 96,7% (1676/1733) per la parotite, 99,6% (1796/1804) per la rosolia, e 97,5% (1512/1550) 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

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
Sodio glutammato
Sodio fosfato
Sodio bicarbonato
Potassio fosfato
Potassio cloruro
Medium 199 con sali di Hanks
Milieu minimo di Eagle (MEM)
Neomicina
Rosso Fenolo
Acido Cloridrico (per stabilizzare il pH)
Idrossido di Sodio (per stabilizzare il pH)
Urea

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

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 a temperatura compresa tra 20°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C). Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo 1) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro di Tipo 1) con ago presaldato, con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio copriago (gomma naturale), in confezioni da 1 e 10.

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione del vaccino impiegare solamente il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che potrebbero inattivare il vaccino. ProQuad, una volta ricostituito, si presenta come un liquido chiaro da giallo pallido a leggermente rosato.

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

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.

Il vaccino ricostituito non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del vaccino differisce da quanto descritto sopra.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

EU/1/05/323/003

EU/1/05/323/004
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

06/04/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West Point
Pennsylvania 19486
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.0 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

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, una dose (0,5 ml) contiene (vivi, attenuati):

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** unità formanti placca

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.
Confezione da 1 flaconcino monodose (polvere) + 1 flaconcino (solvente).
Confezione da 10 flaconcini monodose (polvere) + 10 flaconcini (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 REFRIGERATO. Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno 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

Leggere il foglio illustrativo per lo smaltimento dei medicinali che non utilizza più.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**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

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

SANOFI PASTEUR MSD SNC

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
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**ProQuad – Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con ago presaldato –
Confezione da 1, 10**

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, una dose (0,5 ml) contiene (vivi, attenuati):

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** unità formanti placca

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Confezione da 1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita con ago presaldato (solvente).
Confezione da 10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite con ago presaldato (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 REFRIGERATO. Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno 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

Leggere il foglio illustrativo per lo smaltimento dei medicinali che non utilizza più.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

EU/1/05/323/003 - confezione da 1
EU/1/05/323/004 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

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, una dose (0,5 ml) contiene (vivi, attenuati):

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** unità formanti placca

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Confezione da 1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita senza ago (solvente).
Confezione da 10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite senza ago (solvente).
Confezione da 20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite senza ago (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 REFRIGERATO. Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno 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

Leggere il foglio illustrativo per lo smaltimento dei medicinali che non utilizza più.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**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, una dose (0,5 ml) contiene (vivi, attenuati):

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** unità formanti placca

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Confezione da 1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 1 ago separato.

Confezione da 10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 10 aghi separati.

Confezione da 20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi separati.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 REFRIGERATO. Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno 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

Leggere il foglio illustrativo per lo smaltimento dei medicinali che non utilizza più.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**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, una dose (0,5 ml) contiene (vivi, attenuati):

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** unità formanti placca

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Confezione da 1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) + 2 aghi separati.

Confezione da 10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) + 20 aghi separati.

Confezione da 20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) + 40 aghi separati.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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 REFRIGERATO. Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno 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

Leggere il foglio illustrativo per lo smaltimento dei medicinali che non utilizza più.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

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

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**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

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

SANOFI PASTEUR MSD SNC

**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
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ProQuad

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

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

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato.

- 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 al bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ProQuad e a che cosa serve
2. Prima di usare ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' ProQuad E A CHE 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 dai 12 mesi di età.

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

2. PRIMA DI USARE ProQuad

Non usi ProQuad

- Se il bambino è allergico (ipersensibile) ad uno dei componenti di ProQuad (inclusa la neomicina o qualsiasi altro componente elencato tra gli "eccipienti" – vedere **paragrafo 6, Altre informazioni**).
- Se il bambino è affetto da alterazioni del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se il bambino 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 il bambino ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se il bambino ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria non venga accertata.
- Se il bambino è affetto da tubercolosi attiva non trattata.

- Se il bambino presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se in gravidanza (inoltre, la gravidanza dovrebbe essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione, vedere **Gravidanza e allattamento**).

Faccia attenzione con ProQuad soprattutto

Si rivolga al medico o al farmacista prima di somministrare ProQuad, se il bambino che deve essere vaccinato ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Se il bambino ha manifestato una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Se il bambino ha un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Se il bambino ha avuto un effetto indesiderato dopo la vaccinazione contro il morbillo, la parotite o la rosolia (con vaccino monovalente o combinato, quale il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. o ProQuad) che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Se il bambino ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ma non manifesta sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

Una volta vaccinato, per le 6 settimane successive alla vaccinazione il bambino deve cercare di evitare, quando possibile, lo stretto contatto con i seguenti soggetti:

- Soggetti 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.

Comunichi al medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che potrebbe venire a contatto con il bambino vaccinato.

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 potrebbe non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Assunzione con altri medicinali o altri vaccini

ProQuad può essere somministrato con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A durante la stessa seduta vaccinale, in siti differenti di iniezione (ad es. l'altro braccio o l'altra gamba).

Il medico potrebbe 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 dovrebbero essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal proprio medico.

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

Riferisca al medico se il bambino è stato vaccinato recentemente o se si pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad potrà 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.

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali (o altri vaccini), inclusi quelli non soggetti a prescrizione medica.

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 per 3 mesi, o in accordo alle raccomandazioni del proprio medico, a seguito della somministrazione del vaccino.

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

Chiedere consiglio al medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ProQuad

ProQuad contiene sorbitolo. Se le è stato detto dal medico che lei o il bambino avete un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi di ciò il medico prima che lei o il bambino siate vaccinati.

3. COME USARE ProQuad

ProQuad deve essere iniettato per via sottocutanea nel braccio o nell'esterno coscia.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad è somministrato per iniezione a partire dai 12 mesi di età. Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico sulla base delle appropriate 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 medicinali, ProQuad può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni riportati con l'uso di ProQuad sono stati: reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento, gonfiore o livido; febbre (38,9°C o superiore); irritabilità; rash (inclusi rash tipo morbillo, rash tipo varicella, esantema virale, e rash al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Dopo la somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati meno comuni e alcuni di questi sono stati gravi. Essi includono: reazioni allergiche (orticaria); convulsioni con febbre; tosse e bronchiolite (difficoltà nella respirazione associata o meno a tosse); e barcollamento nel camminare.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso sia del vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., che con i componenti monovalenti del vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc, o con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); gravi alterazioni della cute; infezione della pelle; ictus; convulsioni 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)).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico o il farmacista. Se la condizione persiste o peggiora, consulti il medico.

5. COME CONSERVARE ProQuad

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C).

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non utilizzare ProQuad dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio esterno dopo l'abbreviazione SCAD.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. 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 DICC₅₀ *

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICC₅₀ *

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICC₅₀ *

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** 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 eccipienti sono:

Polvere

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

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.

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

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

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

Per ulteriori informazioni su ProQuad, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België Belgique/Belgien: Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

България: Мерк Шарп и Доум България ЕООД тел. + 359 2 819 3740

Česká republika: Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl., Tel.: +420.233.010.111

Danmark: Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

Eesti: Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.613.9750

Ελλάδα: BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España: Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France: Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Ireland: Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland: Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia: Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος: Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited., Τηλ: +357 22866700

Latvija: SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371.67364.224

Lietuva: UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.: +370.5.2780.247

Luxembourg/Luxemburg: Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

Magyarország: MSD Magyarország Kft, Tel.: + 36.1.888.5300

Malta: Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited., Tel: +357 22866700

Nederland: Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge: Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202

Polska: MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal: Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România: Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: + 4021 529 29 00

Slovenija: Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika: Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Tel: +421.2.58282010

Suomi/Finland: Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Sverige: Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
United Kingdom: Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Prima del miscelamento con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa compatta cristallina di colore da bianco a giallo pallido. Quando completamente miscelato, il vaccino si presenta come un liquido chiaro da giallo pallido a leggermente rosato.

Aspirare l'intero volume di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

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

Non utilizzare il vaccino ricostituito se nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del vaccino differisce da quanto descritto sopra.

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'UTILIZZATORE

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 il bambino venga vaccinato.

- 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 al bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ProQuad e a che cosa serve
2. Prima di usare ProQuad
3. Come usare ProQuad
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ProQuad
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' ProQuad E A CHE 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 dai 12 mesi di età.

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

2. PRIMA DI USARE ProQuad

Non usi ProQuad

- Se il bambino è allergico (ipersensibile) ad uno dei componenti di ProQuad (inclusa la neomicina o qualsiasi altro componente elencato tra gli "eccipienti" – vedere **paragrafo 6, Altre informazioni**).
- Se il bambino è affetto da alterazioni del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.
- Se il bambino 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 il bambino ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se il bambino ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita od ereditaria, a meno che la competenza immunitaria non venga accertata.
- Se il bambino è affetto da tubercolosi attiva non trattata.

- Se il bambino presenta febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre di bassa temperatura non è di per sé motivo di ritardo della vaccinazione.
- Se in gravidanza (inoltre, la gravidanza dovrebbe essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione, vedere **Gravidanza e allattamento**).

Faccia attenzione con ProQuad soprattutto

Si rivolga al medico o al farmacista prima di somministrare ProQuad, se il bambino che deve essere vaccinato ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Se il bambino ha manifestato una reazione allergica alle uova o a qualsiasi prodotto contenente uova.
- Se il bambino ha un'anamnesi personale o un'anamnesi familiare di allergie o convulsioni (attacchi).
- Se il bambino ha avuto un effetto indesiderato dopo la vaccinazione contro il morbillo, la parotite o la rosolia (con vaccino monovalente o combinato, quale il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. o ProQuad) che ha comportato facile formazione di ecchimosi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Se il bambino ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ma non manifesta sintomi da malattia da HIV. Tuttavia, la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere **Non usi ProQuad**).

Una volta vaccinato, per le 6 settimane successive alla vaccinazione il bambino deve cercare di evitare, quando possibile, lo stretto contatto con i seguenti soggetti:

- Soggetti 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.

Comunichi al medico se c'è qualcuno che rientra in una delle categorie sopra descritte e che potrebbe venire a contatto con il bambino vaccinato.

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 potrebbe non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

Assunzione con altri medicinali o altri vaccini

ProQuad può essere somministrato con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A durante la stessa seduta vaccinale, in siti differenti di iniezione (ad es. l'altro braccio o l'altra gamba).

Il medico potrebbe 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 dovrebbero essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal proprio medico.

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

Riferisca al medico se il bambino è stato vaccinato recentemente o se si pianifica una vaccinazione nel prossimo futuro. Il medico deciderà quando ProQuad potrà 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.

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali (o altri vaccini), inclusi quelli non soggetti a prescrizione medica.

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 per 3 mesi, o in accordo alle raccomandazioni del proprio medico, a seguito della somministrazione del vaccino.

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

Chiedere consiglio al medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ProQuad

ProQuad contiene sorbitolo. Se le è stato detto dal medico che lei o il bambino avete un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi di ciò il medico prima che lei o il bambino siate vaccinati.

3. COME USARE ProQuad

ProQuad deve essere iniettato per via sottocutanea nel braccio o nell'esterno coscia.

ProQuad non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

ProQuad è somministrato per iniezione a partire dai 12 mesi di età. Il momento opportuno per la vaccinazione ed il numero di iniezioni saranno determinati dal medico sulla base delle appropriate 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 medicinali, ProQuad può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni riportati con l'uso di ProQuad sono stati: reazioni al sito di iniezione che includono dolore/dolorabilità/indurimento, arrossamento, gonfiore o livido; febbre (38,9°C o superiore); irritabilità; rash (inclusi rash tipo morbillo, rash tipo varicella, esantema virale, e rash al sito di iniezione); infezione delle vie respiratorie superiori; vomito e diarrea.

Dopo la somministrazione di ProQuad sono stati riportati altri effetti indesiderati meno comuni e alcuni di questi sono stati gravi. Essi includono: reazioni allergiche (orticaria); convulsioni con febbre; tosse e bronchiolite (difficoltà nella respirazione associata o meno a tosse); e barcollamento nel camminare.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati con l'uso sia del vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., che con i componenti monovalenti del vaccino del morbillo, della parotite, e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc, o con il vaccino della varicella vivo (Oka/Merck): sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); infiammazione cerebrale (encefalite); gravi alterazioni della cute; infezione della pelle; ictus; convulsioni 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)).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico o il farmacista. Se la condizione persiste o peggiora, consulti il medico.

5. COME CONSERVARE ProQuad

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare e trasportare refrigerato (2°C - 8°C).

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non utilizzare ProQuad dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio esterno dopo l'abbreviazione SCAD.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. 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 DICC₅₀*

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di 4,30 log₁₀ DICC₅₀*

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 3,00 log₁₀ DICC₅₀*

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

** 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 eccipienti sono:

Polvere

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

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.

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

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

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

Per ulteriori informazioni su ProQuad, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België Belgique/Belgien: Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

България: Мерк Шарп и Доум България ЕООД тел. + 359 2 819 3740

Česká republika: Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl., Tel.: +420.233.010.111

Danmark: Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

Eesti: Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.613.9750

Ελλάδα: BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España: Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France: Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Ireland: Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland: Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia: Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος: Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited., Τηλ: +357 22866700

Latvija: SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Tel: +371.67364.224

Lietuva: UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.: +370.5.2780.247

Luxembourg/Luxemburg: Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

Magyarország: MSD Magyarország Kft, Tel.: + 36.1.888.5300

Malta: Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited., Tel: +357 22866700

Nederland: Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge: Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich: Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202

Polska: MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal: Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România: Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: + 4021 529 29 00

Slovenija: Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika: Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Tel: +421.2.58282010

Suomi/Finland: Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige: Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom: Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Prima del miscelamento con il solvente, il vaccino in polvere si presenta come una massa compatta cristallina di colore da bianco a giallo pallido. Quando completamente miscelato, il vaccino si presenta come un liquido chiaro da giallo pallido a leggermente rosato.

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

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

Non utilizzare il vaccino ricostituito se nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del vaccino differisce da quanto descritto sopra.

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.