

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ProQuad injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten
ProQuad injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitötetty ruisku

Tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokote (elävä)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Käyttökuntoon saatettuna yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Tuhkarokkovirusia¹, Endersin Edmonston -kanta (elävä, heikennetty)...vähintään 3,00 log₁₀ TCID₅₀*
Sikotautivirusia¹, Jeryl LynnTM (taso B) -kanta (elävä, heikennetty).....vähintään 4,30 log₁₀ TCID₅₀*
Vihurirokkovirusia², Wistar RA 27/3 -kanta (elävä, heikennetty).....vähintään 3,00 log₁₀ TCID₅₀*
Vesirokkovirusia³, Oka/Merck-kanta (elävä, heikennetty).....vähintään 3,99 log₁₀ PFU**

* annos, joka infektoi 50 % kudosviljelmästä

** pesäkkeen muodostava yksikkö

- (1) tuotettu kanan alkiosoluissa
- (2) tuotettu ihmisen keuhkojen diploidisissa (WI-38) fibroblasteissa
- (3) tuotettu ihmisen MRC-5-diploidisoluissa

Rokote saattaa sisältää jäämiä ihmisen rekombinantista albumiinista (rHA).
Tämä rokote sisältää jäämiä neomysiinistä. Ks. kohta 4.3.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää sorbitolia 16 mg per annos. Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten

Ennen käyttökuntoon saattamista kuiva-aine on valkoinen tai kellertävä tiivis kiteinen kakku ja liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ProQuad on tarkoitettu vähintään 12 kuukauden ikäisten henkilöiden rokottamiseen samanaikaisesti tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja vesirokkoa vastaan.

ProQuad-rokote voidaan erityistapauksissa (esim. kansallisen rokotusohjelman mukaisesti, epidemian puhjetessa tai matkustettaessa alueelle, jossa tuhkarokkoa esiintyy runsaasti, ks. kohdat 4.2, 4.4, ja 5.1) antaa 9 kuukauden iästä alkaen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

ProQuad-rokotetta on käytettävä mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

- vähintään 12 kuukauden ikäiset henkilöt
12 kuukauden iästä alkaen annetaan kaksi annosta ProQuadia tai kerta-annos ProQuadia, jonka jälkeen annetaan toinen annos monovalenttia vesirokkorokotetta optimaalisen rokotesuojan varmistamiseksi vesirokkoa vastaan (ks. kohta 5.1). Ensimmäisen ja toisen elävän heikennetyn virusrokotteen antamisen väliajan on oltava vähintään 1 kuukausi. On suositeltavaa, että toinen rokoteannos annetaan 3 kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta.
- 9-12 kuukauden ikäiset henkilöt
Immunogeenisuus- ja turvallisuustutkimustiedot osoittavat, että ProQuad-rokotetta voidaan antaa 9-12 kuukauden ikäisille henkilöille erityistapauksissa (esim. virallisten suositusten mukaisesti tai kun varhaista suojaamista pidetään tarpeellisena). Tällöin rokotettavan on saatava toinen ProQuad-annos vähintään 3 kuukauden kuluttua, jotta rokote suojaisi optimaalisesti tuhkarokolta ja vesirokolta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- Alle 9 kuukauden ikäiset henkilöt
ProQuad ei ole tarkoitettu tämän ikäisille lapsille. ProQuadin turvallisuutta ja tehoa alle 9 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

ProQuadia voidaan käyttää toisena annoksena henkilöille, jotka ovat aikaisemmin saaneet tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen ja vesirokkorokotteen.

Antotapa

Rokote annetaan injektiona lihakseen (i.m.) tai ihon alle (s.c.).

Pienille lapsille pistos annetaan mieluiten reiden anterolateraaliseen alueelle ja vanhemmille lapsille, nuorille ja aikuisille hartialihaksen alueelle.

Rokote annetaan ihon alle trombosytopeniaa tai muuta veren hyytymishäiriötä sairastaville henkilöille.

Ks. kohdasta 6.6 ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Rokotetta ei saa milloinkaan antaa suonensisäisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vesirokkorokotteelle tai tuhkarokko -, sikotauti- ja vihurirokkorokotteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, neomysiini mukaan lukien (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Veren dyskrasia, leukemia, kaiken tyyppiset lymfoomat tai muut pahanlaatuiset kasvaimet, jotka vaikuttavat hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään.

Käynnissä oleva immunosuppressiivinen hoito (mukaan lukien suuriannoksinen kortikosteroidihoito) (ks. kohta 4.8). ProQuad ei ole vasta-aiheinen henkilöille, jotka saavat paikallista tai pieniannoksista parenteraalista kortikosteroidihoitoa (esim. astman profylaksi tai korvaushoito).

Vaikeat humoraaliset tai sellulaariset (primaarit ja hankinnaiset) immuunipuutostilat, esimerkiksi SCID-oireyhtymä, agammaglobulinemia ja AIDS tai oireellinen HIV-infektio tai ikäspesifinen CD4⁺-T-lymfosyyttiosuus alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla < 25 %, 12–35 kuukauden ikäisillä lapsilla < 20 % ja 36–59 kuukauden ikäisillä lapsilla < 15 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Vaikeaa immuunivajavuustilaa sairastavilla, joita on epähuomiossa rokotettu tuhkarokkoa sisältävällä rokotteella, on raportoitu tuhkarokkoinkluusiokappale-encefaliittia (measles inclusion body encephalitis), pneumoniittia ja kuolemia laajalle levinneen tuhkarokkorokotevirusinfektion

välittömänä seurauksena.

Suvussa ilmennyt synnynnäinen tai perinnöllinen immuunivajavuustila, ellei mahdollisen rokotteen saajan immunokompetenssia ole osoitettu.

Aktiivinen hoitamaton tuberkuloosi. Tuberkuloosin vuoksi hoidettavilla lapsilla ei ole havaittu taudin pahenemista elävän tuhkarokkovirusrokotuksen jälkeen. Tutkimuksia tuhkarokkovirusrokotteiden vaikutuksista lapsiin, joilla on hoitamaton tuberkuloosi, ei ole raportoitu.

Rokotusta on lykättävä, jos henkilöllä on sairaus, johon liittyy kuume $> 38,5$ °C.

Raskaus: Lisäksi raskautta tulisi välttää yhden (1) kuukauden ajan rokotuksesta (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Asianmukaista lääketieteellistä hoitoa ja valvontaa tulee aina olla helposti saatavilla rokotuksen jälkeen esiintyvien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Eläviä viruksia sisältävä tuhkarokkorokote ja elävä sikotautirokote valmistetaan kanan alkiosoluviljelmissä. Henkilöillä, joilla on aiemmin esiintynyt anafylaktisia, anafylaktoidisia tai muita välittömiä reaktioita (esim. nokkosrokko, suun ja nielun turvotus, hengitysvaikeudet, hypotensio tai sokki) kananmunan nauttimisen jälkeen, voi olla suurentunut riski saada välittömiä yliherkkyysoireita. Tällaisissa tapauksissa mahdollista riski-hyötysuhdetta tulee arvioida huolellisesti ennen rokottamista.

Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun ProQuadia annetaan henkilöille, joilla itsellään tai joiden suvussa on esiintynyt kouristuksia tai joilla on ollut aivovaurio. Lääkärin on syytä olla varuillaan lämmön nousun varalta, jota voi esiintyä rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Alle 12 kuukauden ikäiset lapset, jotka on rokotettu tuhkarokkoa sisältävällä rokotteella tuhkarokkoepidemioiden aikana tai muusta syystä, eivät välttämättä muodosta vastetta rokotteelle äidistä peräisin olevien ja lapsen verenkiertoon päätyneiden vasta-aineiden ja/tai immuunijärjestelmän kehittymättömyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rokotteen saajan tulisi välttää salisylaattien käyttöä 6 viikon ajan ProQuad-rokotuksen jälkeen, koska Reyen oireyhtymää on raportoitu sen jälkeen, kun salisylaatteja on käytetty villityypin vesirokkoinfektion aikana.

ProQuad-rokotus ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saajia.

Tartunta

Pieniä määriä eläviä heikennettyjä vihurirokkovirusia on todettu nenä- ja nielueritteessä 7–28 päivän ajan rokotuksen jälkeen suurimmalla osalla infektiolle alttiista henkilöistä. Ei ole vahvistettua näyttöä siitä, että rokotuksen saajan kanssa kosketuksissa ollut infektiolle altis henkilö olisi saanut tällaisen virustartunnan. Täten riskiä saada tartunta läheisen kontaktin kautta ei pidetä merkittävänä, vaikka se hyväksytään teoreettisena mahdollisuutena. Rokotteen vihurirokkovirusen siirtyminen rintamaidon mukana imeväiseen ilman kliinistä tautia on kuitenkin dokumentoitu (ks. kohta 4.6).

Raportoituja tapauksia ei ole enemmän heikennetyn Endersin Edmonston -tuhkarokkoviruskannan tai Jeryl LynnTM -sikotautiviruskannan tartumisesta rokotteen saajasta infektiolle alttiiseen henkilöön.

Kokemukset markkinoilletulon jälkeen viittaavat siihen, että rokotteen vesirokkovirus (Oka/Merck-kanta) voi harvinaisissa tapauksissa tarttua rokotteen saajasta (jolle kehittyy tai ei kehity

vesirokkotyypistä ihottumaa) sekä terveisiin että riskiryhmään kuuluviin vesirokolle alttiisiin henkilöihin ja aiheuttaa vesirokkoinfektion, laajalle levinnyt virusinfektio mukaan lukien (ks. kohta 4.8).

Riskiryhmään kuuluvia vesirokolle alttiita henkilöitä:

- immuunivajavuudesta kärsivät henkilöt (ks. kohta 4.3)
- raskaana olevat naiset, joiden ei ole dokumentoitu sairastaneen vesirokkoa tai joilla ei ole laboratoriokokein osoitettua näyttöä aiemmasta infektiosta
- vastasyntyneet, joiden äidit eivät ole dokumentoidusti sairastaneet vesirokkoa tai joilla ei ole laboratoriokokein osoitettua näyttöä aiemmasta infektiosta.

Rokotuksen jälkeen rokotteen saajan pitää mahdollisuuksien mukaan välttää 6 viikon ajan läheistä kanssakäymistä riskiryhmiin kuuluvien, vesirokolle alttiiden henkilöiden kanssa. Tilanteissa, joissa on mahdotonta välttää joutumista kosketukseen riskiryhmiin kuuluvien, vesirokolle alttiiden henkilöiden kanssa, mahdollista riskiä rokotteen vesirokkoviruksen tarttumisesta tulee arvioida suhteessa villityypin vesirokkoviruksen tartuntariskiin.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa tai veren hyytymishäiriötä sairastaville rokote on annettava ihon alle, sillä lihakseen annettu injektio saattaa näillä henkilöillä aiheuttaa verenvuotoa.

Kliinisissä tutkimuksissa ProQuad-rokotuksen saaneilla henkilöillä ei ole raportoitu tapauksia, joissa trombosytopenia on kehittynyt tai pahentunut. Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu trombosytopeniatapauksista ProQuad-perusrokotuksen jälkeen. Lisäksi on raportoitu trombosytopeniatapauksia tuhkarokkorokotteella, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteella sekä vesirokkorokotteella toteutetun perus- tai tehosterokotuksen jälkeen. Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset elävistä tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteista ovat osoittaneet, että trombosytopeniaa sairastavien henkilöiden trombosytopenia voi edelleen pahentua rokotuksen jälkeen. Lisäksi henkilöillä, joilla esiintyi trombosytopeniaa ensimmäisen, eläviä viruksia sisältävän tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokoteannoksen jälkeen, voi esiintyä trombosytopeniaa myös seuraavien annosten jälkeen. Tutkimalla serologinen status voidaan päätellä, tarvitaanko rokotteen lisäannoksia. Mahdollinen riski-hyötysuhde pitää huolellisesti arvioida ennen ProQuad-rokotusta tällaisissa tapauksissa (ks. kohta 4.8).

Kuumekouristukset

5–12 päivää ensimmäisen nelivalentin tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokoteannoksen jälkeen todettiin lapsilla suurentunut kuumekouristusriski verrattuna samanaikaisesti annettuihin tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokotteisiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Muuta

Rokotusta voidaan harkita potilaille, joilla on tiettyjä immuunivajavuustiloja ja joiden kohdalla rokotuksen hyödyt ovat suurempia kuin siitä aiheutuvat riskit (oireettomat HIV-potilaat, IgG-alaluokan puutokset, synnynnäinen neutropenia, krooninen granulomatoottinen sairaus ja komplementtipuutos sairaudet).

Immuunipuutteiset potilaat, joilla ei ole tämän rokotteen vasta-aiheita (ks. kohta 4.3), eivät välttämättä saa yhtä hyvää vastetta kuin immunokompetentit henkilöt. Tästä syystä nämä potilaat saattavat rokotteesta huolimatta saada tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- tai vesirokkotartunnan, jos he joutuvat kontaktiin näiden virusten kanssa. Näitä potilaita on seurattava tarkoin tuhkarokon, sikotaudin, vihuriokkon ja vesirokon oireiden varalta.

Altistuksen jälkeinen profylaksi

Kliinistä tietoa ei ole saatavilla ProQuadin käytöstä tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- tai vesirokkoaltistuksen jälkeen. Vesirokko- ja tuhkarokkoaltistuksen jälkeinen profylaksi on kuitenkin osoitettu elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) ja tuhkarokkoa sisältävien Merck & Co., Inc. -yhtiön

valmistamien rokotteiden käytön yhteydessä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Sorbitoli

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Vaikutukset laboratoriokokeisiin: ks. kohta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä viruksia sisältävän rokotteen ja ProQuad-rokotteen annon välillä pitää olla vähintään 1 kuukausi.

Rokotetta saavien on vältettävä salisylaattien käyttöä 6 viikon ajan ProQuad-rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Immunoglobuliinia (Ig) tai varicella-zosterimmunoglobuliinia (VZIG) ei saa antaa samanaikaisesti ProQuadin kanssa.

Immunoglobuliinien anto samanaikaisesti ProQuadin kanssa voi häiritä odotetun immuunivasteen kehittymistä. Rokotusta pitää lykätä vähintään 3 kuukautta veren- tai plasmansiirron tai immunoglobuliinien annon jälkeen. Sopiva aika tällaisen siirron tai immunoglobuliinien annon ja rokotuksen välillä vaihtelee kuitenkin riippuen siirtotyypistä tai immunoglobuliinin käyttöaiheesta ja annoksesta (esim. VZIG:n kohdalla 5 kuukautta).

Vesirokkovirusvasta-ainetta sisältävien verivalmisteiden anto (mukaan lukien VZIG tai muut immunoglobuliinivalmisteet) 1 kuukauden sisällä ProQuad-annoksesta voi heikentää immuunivastetta rokotteelle ja vähentää näin sen suojaavaa tehoa. Tämän takia näiden valmisteiden antoa pitää välttää 1 kuukauden ajan ProQuad-annoksen antamisen jälkeen, ellei niiden antoa katsota välttämättömäksi.

Elävien heikennettyjen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkovirusrokotteiden annon yksinään on raportoitu mahdollisesti heikentäneen ohimenevästi ihon tuberkuliiniherkkyyttä. Jos tuberkuliinikoe halutaan tehdä, se on siksi tehtävä joko ennen ProQuad-rokotusta, samanaikaisesti sen kanssa tai vähintään 4–6 viikkoa sen jälkeen.

Samanaikainen käyttö muiden rokotteiden kanssa:

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ProQuadia voidaan antaa samanaikaisesti (mutta eri pistoskohtiin) kaikkien seuraavien rokotteiden kanssa: Prevenar- ja/tai hepatiitti A -rokote tai difteria-, tetanus-, pertussis (soluton komponentti)-, *Haemophilus influenzae* tyyppi b-, inaktivoitu polio- tai hepatiitti B -antigeenejä sisältävä rokote, joko monovalentteina tai yhdistelmärokotteina. Näissä kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että immuunivasteet eivät muuttuneet. Annettujen rokotteiden turvallisuusprofiilit olivat verrannolliset (ks. kohta 4.8).

ProQuadin ja minkään muiden rokotteiden samanaikaisen käytön tueksi ei ole saatavana riittävästi tietoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevia naisia ei saa rokottaa ProQuad-rokotteella.

ProQuad-rokotteen käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Ei ole tiedossa, voiko ProQuad aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Raskaaksi tulemista on vältettävä yhden (1) kuukauden ajan rokotteen saannin jälkeen. Naisia, jotka suunnittelevat raskautta, on neuvottava odottamaan tämä aika.

Imetys

Tutkimusten mukaan imettävät, synnytyksen jälkeen elävällä heikennetyllä vihurirokkorokotteella rokotetut naiset voivat erittää viruksia rintamaitoon, josta ne siirtyvät imetettävään lapseen. Yhdelläkään imeväisellä, jolla serologisesti voitiin osoittaa vihurirokkoinfektio, ei esiintynyt oireista tautia. Rokotteen vesirokkoviruksen ei ole todettu erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö rokotteen tuhkarokkovirukset tai sikotautivirukset ihmisen rintamaitoon. Tämän takia varovaisuuteen on syytä, kun harkitaan ProQuadin käyttöä imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Eläinten hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty ProQuadilla. ProQuadin mahdollista hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. ProQuadilla ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Viidessä kliinisessä tutkimuksessa ProQuadia annettiin 6 038 lapselle, jotka olivat iältään 12–23 kuukautta. Samanaikaisesti ei annettu muita rokotteita. Tutkimukseen osallistuneet lapset saivat joko nykyisen koostumuksen mukaista ProQuad-rokotetta, jota säilytetään jääkaapissa, tai ProQuad-rokotteen aiempaa koostumusta. Tutkimukseen osallistuneiden lasten tilaa seurattiin 6 viikkoa rokotteen antamisen jälkeen. ProQuad-rokotteen kahden eri koostumuksen turvallisuusprofiilit kertaannoksen jälkeen vastasivat toisiaan. Kuume (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 39,4$ °C, tai poikkeava lämpö) ja tuhkarokkotyyppinen ihottuma olivat ainoat rokotteeseen liittyvät systeemiset haittavaikutukset, joita raportoitiin merkittävästi yleisemmin ProQuad-rokotteen aiempaa koostumusta saaneilla verrattuna Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotetta ja elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) saaneisiin. Sekä kuume että tuhkarokkotyyppinen ihottuma ilmenivät tavallisesti 5–12 päivän kuluessa rokotuksesta ja olivat lyhytkestoisia sekä paranivat ilman pitkäaikaisia seurauksia. Kipua/kosketusarkuutta/aristusta pistoskohdassa raportoitiin tilastollisesti pienemmällä esiintyvyydellä henkilöillä, jotka olivat saaneet ProQuadia.

Pistoskohdan ihottuma oli ainoa rokotteeseen liittyvä pistoskohdan haittavaikutus, joka oli yleisempi ProQuadia saaneilla kuin elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotetta saaneilla.

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa pelkän ProQuadin annon jälkeen havaittiin kuumetta (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 39,4$ °C) 10,1–39,4 %:lla tutkittavista. Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti annettujen ProQuad ja Prevenar- ja/tai hepatiitti A -rokotteiden annon jälkeen havaittiin kuumetta (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 39,4$ °C) 15,2–27,2 %:lla tutkittavista.

Kun kliinisessä tutkimuksessa ProQuad annettiin samanaikaisesti Infanrix Hexa -rokotteiden kanssa, kuumetta (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 38,0$ °C) havaittiin 69,3 %:lla tutkittavista samanaikaisen

annon jälkeen, 61,1 %:lla vain ProQuad-rokotteen annon jälkeen ja 57,3 %:lla vain Infanrix Hexa -rokotteen annon jälkeen. Kuumetta (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 39,4$ °C) havaittiin 22,6 %:lla tutkittavista samanaikaisen annon jälkeen, 20,5 %:lla vain ProQuad-rokotteen annon jälkeen ja 15,9 %:lla vain Infanrix Hexa -rokotteen annon jälkeen.

Yleinen ProQuadin turvallisuusprofiili oli verrannollinen, riippumatta siitä, annettiin se samanaikaisesti vai yksinään.

Lapset, jotka saivat toisen ProQuad-annoksen

Kahdeksassa kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys toisen ProQuad-annoksen jälkeen oli yleensä yhtä suuri tai pienempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. Kolmessa näistä kahdeksasta tutkimuksesta injeksiokohdan punoituksen ja turvotuksen esiintyvyys oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi toisen annoksen jälkeen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. Kuitenkin muissa viidessä tutkimuksessa näiden reaktioiden esiintyvyydet olivat yhtä suuret toisen ja ensimmäisen annoksen jälkeen. Kuumetta esiintyi harvemmin toisen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen kaikissa kahdeksassa tutkimuksessa.

Lapset, jotka saivat ProQuadia lihakseen

Kummankin antoreitin (i.m. ja s.c.) yleiset turvallisuusprofiilit olivat verrannollisia, mutta i.m.-ryhmän potilailla esiintyi vähemmän pistoskohdan haittavaikutuksia jokaisen annoksen jälkeen (ks. tutkimuksen kuvaus kohdasta 5.1).

Lapset, jotka saivat ProQuadia 4–6 vuoden iässä elävällä vesirokkorokotteella (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc.:n valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteella toteutetun perusrokotuksen jälkeen

Haittavaikutusten yleisyys ja tyypit tutkimusryhmässä, jossa annettiin ProQuadia, olivat yleensä samanlaisia kuin ryhmissä, joissa annettiin elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc.:n valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotetta (katso tutkimuksen kuvaus kohdasta 5.1).

2 vuoden ikäisiä ja sitä vanhempia henkilöitä, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokotetta, ei ole tutkittu erikseen.

ProQuadin käytön yhteydessä yleisimmin raportoidut haittatapahtumat olivat: pistoskohdan reaktiot, mukaan lukien kipu/kosketusarkuus/aristus, punoitus, turvotus tai mustelmat, kuume (joka vastasi rektaalilämpöä $\geq 39,4$ °C), ärtyneisyys, ihottuma (mukaan lukien tuhkarokon kaltainen ihottuma, vesirokon kaltainen ihottuma ja pistoskohdan ihottuma), ylähengitysteiden infektio, oksentelu ja ripuli.

b. Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia tutkijat raportoivat rokotteeseen liittyvinä haittoina ProQuad-kerta-annoksen jälkeen. Useita haittatapahtumia kerättiin kliinisissä tutkimuksissa ja ne on merkitty symbolilla ([‡]). Lisäksi on raportoitu muita haittatapahtumia, jotka liittyvät ProQuadin käyttöön myyntiintulon jälkeen ja/tai joko Merck & Co., Inc.:n valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen, Merck & Co., Inc.:n valmistamien monovalenttien tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteiden tai elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) käyttöön kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeen. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheydeksi on määritetty ”tuntematon”, kun saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Infektiot	
Korvatulehdus, maha-suolitulehdus, välikorvatulehdus, nielutulehdus, virusinfektio,	Melko harvinainen

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
virusihottuma	
Selluliitti, hengitystieinfektio, ihon infektio, tonsilliitti, vesirokko ⁺ ‡, virusperäinen sidekalvotulehdus	Harvinainen
Aseptinen meningiitti*, enkefaliitti*, epididymiitti, herpes zoster*, infektio, tuhkarokko, orkiitti, parotiitti	Tuntematon
Veri ja imukudos	
Leukosytoosi, lymfadenopatia	Harvinainen
Lymfadeniitti, trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys	Harvinainen
Anafylaktoidi reaktio, anafylaktinen reaktio, angioedeema, kasvoedeema ja perifeerinen edeema	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen
Dehydraatio	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	
Ärtyneisyys	Yleinen
Itkuisuus, unihäiriöt	Melko harvinainen
Apatia, takertuminen, levottomuus	Harvinainen
Hermosto	
Kuumekouristukset*, uneliaisuus	Melko harvinainen
Ataksia, kohtaukset, päänsärky, hyperkinesia, liikaunisuus, letargia, vapina	Harvinainen
Bellin pareesi, aivohaveri, huimaus, enkefalopatia*, Guillain-Barrén oireyhtymä, tuhkarokkoinkluusiokappale-enkefaliitti (ks. kohta 4.3), okulaariset halvaukset, parestesia, polyneuropatia, subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti*, synkopee, selkäytimen poikittaistulehdus	Tuntematon
Silmät	
Sidekalvotulehdus, silmien rähmiminen, luomitulehdus, silmä-ärsytys, silmäturvotus, hyperemia, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, epämiellyttävä tunne silmässä	Harvinainen
Silmäluomen edeema, näköhermon tulehdus, retiniitti, retrobulbaarineuriitti	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	
Korvakipu	Harvinainen
Neurosensorinen kuurous	Tuntematon
Verisuonisto	
Ihon punoitus, kalpeus	Harvinainen
Ekstravasaatio	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä, hengitysteiden tukkoisuus, rinorea	Melko harvinainen
Nenän sivuonteloihin liittyvät vaivat, aivastelu, vinkuva hengitys	Harvinainen
Bronkospasmi, bronkiitti, pneumoniitti (ks. kohta 4.3), pneumonia, riniitti, sinuiitti, suunielun kipu	Tuntematon

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli, oksentelu	Yleinen
Ylävatsakipu, pahoinvointi, suutulehdus	Harvinainen
Vatsakipu, veriuloste	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuhkarokkotyyppinen ihottuma [‡] , ihottuma, vesirokkotyyppinen ihottuma [‡]	Yleinen
Dermatiitti (mukaan lukien kosketus- ja atooppinen), vihuriokkotyyppinen ihottuma [‡] , nokkosihottuma, eryteema	Melko harvinainen
Kylmähiki, kesivä ihottuma, lääkeainehottuma, Henoch–Schönleinin purppura, papulaarinen ihottuma, kutina, ihon värimuutos, iholeesiot, vyöruusumainen ihottuma	Harvinainen
Erythema multiforme, pannikuliitti, purppura, ihon kovettumat, Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Käsivarren kipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	Harvinainen
Artriitti, artralgia*, muskuloskeletaalin kipu, myalgia, turvotus	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Kuume [‡] , eryteema [‡] tai kipu/kosketusarkuus/aristus [‡] pistoskohdassa	Hyvin yleinen
Ekkymoosi tai turvotus [‡] pistoskohdassa, pistoskohdan ihottuma [‡]	Yleinen
Astenia, uupumus, pistoskohdan verenvuoto, kovettuma pistoskohdassa, patti pistoskohdassa, huonovointisuus	Melko harvinainen
Influenssan kaltainen tauti, pistoskohdan kesiminen, pistoskohdan värjäytyminen, pistoskohdan kutina, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan arpeutuminen, hypertermia, kipu	Harvinainen
Pistoskohdasta ilmoitetut vaivat (kipu, edeema, nokkosihottuma, hematooma, kovettuma, patti, rakkulat), tulehdus, papilliitti	Tuntematon
Tutkimukset	
Laihtuminen	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot	
Kontuusio	Harvinainen
Sosiaaliset olosuhteet	
Heikentynyt kyky suoriutua päivittäisistä toimista	Harvinainen

[‡] Rokotteen sisältämän viruskannan aiheuttamia vesirokkotapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen käytettäessä elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck).

* Katso kohta c

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Aseptinen meningiitti

Aseptisen meningiitin tapauksia on raportoitu tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotuksen jälkeen. Vaikka syy-yhteys on osoitettu muiden sikotautirokotekantojen ja aseptisen meningiitin välillä, Jeryl Lynn™ -sikotautirokotteen ja aseptisen meningiitin välisestä yhteydestä ei ole näyttöä.

Vesirokkoon liittyvät komplikaatiot

Rokotteen sisältämän vesirokkoviruskannan aiheuttamia komplikaatioita, mukaan lukien vyöruusu ja laajalle levinneestä virusinfektiosta johtuvat sairaudet kuten aseptinen meningiitti ja enkefaliitti, on

raportoitu immuunivajavuudesta kärsivillä ja immunokompetenteilla henkilöillä.

Kuumekouristukset

Kuumekouristuksia on raportoitu ProQuadia saaneilla lapsilla. Yhdenmukaisesti kuumeen ja tuhkarokon kaltaisen ihottuman ajankohtaa koskevien kliinisten tutkimustietojen kanssa eräs myyntiintulon jälkeinen havainnoiva tutkimus 1–5-vuotiailla lapsilla osoitti, että kuumekouristusten riski ajanjaksolla 5–12 päivää rokotuksen jälkeen oli noin kaksi kertaa suurempi (0,7 tapausta 1 000 lasta kohti vs. 0,32 tapausta 1 000 lasta kohti) ensimmäisen ProQuad-annoksen jälkeen (N = 31 298) kuin Merck & Co., Inc.:n valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen ja elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) samanaikaisen annon jälkeen (N = 31 298). Tämän tiedon mukaan voi olettaa, että ProQuadin käyttö aiheuttaa yhden kuumekouristustapauksen enemmän 2 600 lasta kohti verrattuna siihen, että Merck & Co., Inc.:n valmistama tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokote ja elävä vesirokkorokote (Oka/Merck) annetaan erikseen. Nämä tiedot vahvistettiin US Centers for Disease Control and Prevention -tutkimuslaitoksen toimeksiantamassa, myyntiintulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa. Ajanjaksolla 30 päivää rokotuksen jälkeen kuumekouristusten kohonnutta riskiä ei havaittu (ks. kohta 5.1).

Enkefaliitti ja enkefalopatia

Vaikeasta immuunivajavuudesta kärsivillä henkilöillä, jotka on epähuomiossa rokotettu tuhkarokkorokotteella, on raportoitu tuhkarokkoinkluusiokappale-enkefaliittia (measles inclusion body encephalitis, MIBE), pneumoniittia ja kuolemantapauksia suorana seurauksena laajalle levinneestä tuhkarokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta. (ks. kohta 4.3); laajalle levinneestä sikotauti- ja vihurirokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta on myös ilmoitettu.

Subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti

Ei ole näyttöä siitä, että tuhkarokkorokote voisi aiheuttaa subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia (SSPE). SSPE:tä on raportoitu lapsilla, jotka eivät ole sairastaneet villin tyypin viruksen aiheuttamaa tuhkarokkoa, mutta ovat saaneet tuhkarokkorokotteen. Jotkin näistä tapauksista ovat saattaneet johtua tunnistamattomasta tuhkarokosta ensimmäisenä elinvuonna tai mahdollisesti tuhkarokkorokotteesta. US Centers for Disease Control and Prevention -tutkimuslaitoksen tekemän retrospektiivisen tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset osoittavat, että tuhkarokkorokotteen yleinen vaikutus on ollut SSPE:ltä suojaava, koska se ehkäisee tuhkarokkoa, johon luontaisesti liittyy SSPE:n riski.

Artralgia ja/tai artriitti

Artralgia ja/tai artriitti (yleensä ohimenevä ja harvoin krooninen) ja polyneuriitti ovat villin tyypin viruksen aiheuttaman vihurirokkoinfektion piirteitä ja niiden esiintyvyys ja vaikeusaste vaihtelevat iän ja sukupuolen mukaan; suurimpia ne ovat aikuisilla naisilla ja pienimpiä esimurrosikäisillä lapsilla. Lapsilla rokotuksen jälkeiset nivelreaktiot ovat yleensä melko harvinaisia (0–3 %) ja lyhytkestoisia. Naisilla artriitin ja artralgian ilmaantuvuus on yleensä suurempi kuin lapsilla (12–20 %), ja reaktiot ovat yleensä selvempiä ja pidempikestoisia. Oireet saattavat kestää kuukausia tai harvinaisissa tapauksissa vuosia. Murrosikäisillä tytöillä reaktioiden ilmaantuvuus näyttää olevan lapsilla ja aikuisilla naisilla havaittujen ilmaantuvuuksien välillä. Myös vanhemmilla naisilla (35–45-vuotiailla) reaktiot ovat yleensä hyvin siedettyjä ja niistä on harvoin haittaa päivittäisille toimille.

Krooninen artriitti

Krooninen artriitti on liitetty villin tyypin viruksen aiheuttamaan vihurirokkoinfektioon, ja sen aiheuttajaksi on todettu persistentti kehon kudoksista eristetty virus ja/tai virusantigeeni. Rokotteen saaneista vain harvoille on kehittynyt kroonisia niveloireita.

Vyöruusutapaukset kliinisissä tutkimuksissa

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 2 108 tervettä 12–23 kuukauden ikäistä tutkittavaa, jotka olivat saaneet yhden annoksen ProQuad-rokotetta, raportoitiin kaksi vyöruusutapausta, kun seuranta-aika oli yksi vuosi. Molemmat tapaukset olivat merkityksettömiä eikä jälkiseurauksia ilmoitettu.

Aktiivisen seurannan tiedoissa lapsista, jotka olivat saaneet elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) ja joiden kohdalla seuranta kesti 14 vuotta rokotuksen jälkeen, ei havaittu vyöruusutapausten lisääntymistä verrattuna lapsiin, jotka olivat sairastaneet villin tyypin viruksen aiheuttaman vesirokon

ennen kuin rokotetta oli käytettävissä. Nämä seurantatiedot itse asiassa viittaavat siihen, että vesirokkorokotuksen saaneilla lapsilla vyöruusuriski saattaa olla pienempi. Vesirokkorokotteen pitkäaikaista vaikutusta vyöruusun ilmaantuvuuteen ei kuitenkaan tällä hetkellä tunneta. ProQuadista ei tällä hetkellä ole saatavilla pitkäaikaisia tutkimustietoja (ks. kohta 5.1).

Tartunta

Myyntiintulon jälkeisen haittaseurannan perusteella on olemassa mahdollisuus, että rokotteen vesirokkovirus (Oka/Merck-kanta) voi harvinaisissa tapauksissa tarttua henkilöön, joka on kosketuksissa ProQuadin saajan kanssa, jolle kehittyy tai ei kehity vesirokkotyypinen ihottuma (ks. kohta 4.4).

d. Muut erityisryhmät

Immuunivajavuudesta kärsivät henkilöt (ks. kohta 4.3)

Nekrotisoivaa retiniittiä on raportoitu immuunivajavuudesta kärsivillä henkilöillä markkinoilletulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

ProQuadin suositeltua suuremman annoksen antamista raportoitiin harvoin ja haittavaikutusten profiili oli verrattavissa siihen, mikä oli havaittavissa suositellulla annoksella ProQuadia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BD54.

Teho

Virallisia tutkimuksia ProQuad-rokotteen tehon arvioimiseksi ei ole tehty. Elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc.:n valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen teho on kuitenkin osoitettu lukuisissa tutkimuksissa.

ProQuadin sisältämien tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkokomponenttien teho on aiemmin osoitettu sarjassa kontrolloituja kaksoissokkoutettuja kenttätutkimuksia Merck & Co., Inc.:n valmistamilla monovalenteilla rokotteilla, joilla voitiin osoittaa olevan tehokas suojavaikutus. Näissä tutkimuksissa serokonversio, vasteena tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotuksille, oli yhdenmukainen näiltä taudeilta suojaavan vaikutuksen kanssa. ProQuad saa aikaan tuhkarokon, sikotaudin ja vihuriokon vastaisten vasta-ainevasteiden määrän, joka on yhtä suuri kuin on havaittu Merck & Co., Inc.:n valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen antamisen jälkeen.

Yli 518 miljoonaa annosta Merck & Co., Inc.:n valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotetta on annettu maailmanlaajuisesti (vuosina 1978–2007). Laajaltikäytetty kahden annoksen rokotusohjelma USA:ssa ja mm. Suomessa ja Ruotsissa on saanut aikaan näiden kolmen

taudin esiintymistiheyden pienenemisen yli 99 % kunkin taudin osalta.

Yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) annettiin kerta-annoksena terveille lapsille, rokotteen suojaava teho kaikkia vaikeusasteeltaan vaihtelevia vesirokkotauteja vastaan oli 81–100 %. Laajassa tapausverrokkitutkimuksessa rokotteen teho oli arviolta 85 % kaikkia vesirokkomuotoja vastaan ja 97 % kohtalaisen vaikeita tai vaikeita tauteja vastaan.

Tutkimuksessa, jossa verrattiin yhtä elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) annosta (n = 1 114) kahteen annokseen (n = 1 102), arvioitu rokotteen teho kaikkia, vaikeusasteeltaan erilaisia vesirokkoja vastaan 10 vuoden mittaisen seuranta-ajan kuluessa oli 94 % yhdellä annoksella ja 98 % kahdella annoksella (p < 0,001). 10 vuoden mittaisena seuranta-aikana vesirokon kumulatiivinen esiintymistiheys oli 7,5 % yhden annoksen jälkeen ja 2,2 % kahden annoksen jälkeen. Useimmat vesirokkotapaukset, joita raportoitiin rokotteen saaneilla yhden tai kahden rokoteannoksen jälkeen, olivat lieviä.

On osoitettu, että vesirokkovasta-ainevasteet, jotka ovat ≥ 5 gpELISA-yksikköä/ml (glykoproteiiniELISA; hyvin herkkä menetelmä, joka ei ole kaupallisessa käytössä), korreloivat hyvin pitkäaikaisuojaan. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ProQuad saa aikaan saman verran vasta-ainevasteita vesirokkovirusta vastaan (≥ 5 gpELISA-yksikköä/ml) kuin on todettu elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) annon jälkeen.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuutta tutkittiin 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla, jotka eivät olleet sairastaneet tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa tai vesirokkoa. He osallistuivat viiteen satunnaistettuun kliiniseen tutkimukseen. Nykyisen jääkaapissa säilytettävän rokotekoostumuksen immunogeenisuuden osoitettiin olevan vastaava kuin aiempaa koostumusta olevalla ProQuad-rokotteella kuusi viikkoa rokotteen kerta-annoksen jälkeen. Aiempaa koostumusta olevan ProQuad-rokotteen kerta-annoksen immunogeenisuus oli verrattavissa ProQuadin yksittäisten komponenttien rokotteiden kerta-annosten immunogeenisuuteen (elävä vesirokkorokote (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistama tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurikkorokote), joita tällä hetkellä käytetään rutiini-immunisaatiossa joissakin maissa.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 6 987 tutkittavaa, jotka saivat ProQuad-rokotetta, osoitettiin todettavissa oleva immuunivaste tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja vesirokkoa vastaan suurella osalla tutkittavista. Todettavissa olevat tuhkarokko-, sikotauti-(villityyppi- ja rokotetyyppikannat) ja vihurikkovasta-aineet määritettiin riittävän herkällä entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä, ELISA-menetelmällä, ja vesirokkovasta-aineet gpELISA-menetelmällä. ProQuad-kerta-annoksen antamisen jälkeen rokotevasteluvut olivat 97,7 % tuhkarokolle, 96,3–98,8 % sikotaudille ja 98,8 % vihurirokolle. Vaikka vesirokkoa koskeva serokonversio oli kautta linjan hyvin korkea (97,9–99,8 % kaikissa tutkimuksissa), serokonversion ei ole osoitettu suuresti korreloivan suojavaikutukseen. Vesirokkoa koskeva rokotevasteluku oli 90,9 % (vaihteluväli 80,8–94,5 %) ja se perustui rokotuksen jälkeiseen vasta-ainetitteriin, joka oli ≥ 5 gpELISA-yksikköä/ml (tämän vasta-ainetitterin on osoitettu korreloivan hyvin pitkäaikaisuojaan). Tulokset olivat samanlaisia kuin immuunivasteluvut, jotka oli saatu antamalla samanaikaisesti kerta-annos elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurikkorokotetta eri pistoskohtiin.

Immunogeenisuustutkimus lapsilla, jotka olivat 9–12 kuukauden ikäisiä ensimmäisen annoksen antoajankohtana

ProQuadia annettiin kliinisessä tutkimuksessa kahden annoksen ohjelmalla kolmen kuukauden välein 1 620 terveelle tutkittavalle, jotka olivat 9–12 kuukauden ikäisiä ensimmäisen annoksen antoajankohtana. Annosten 1 ja 2 jälkeinen turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kaikille ikäryhmille.

Täydellisessä analyysisarjassa (rokotetut tutkittavat riippumatta vasta-ainetitteristä lähtötilanteesta) korkea, yli 99 %:n seroprotektio, muodostui sikotaudille, vihurirokolle ja vesirokolle toisen annoksen

jälkeen riippumatta rokotteen saajan iästä ensimmäisen annoksen ajankohtana. Kahden annoksen jälkeen seroprotektio tuhkarokkoa vastaan oli 98,1 %, kun ensimmäinen annos annettiin 11 kuukauden iässä, verrattuna 98,9 %:iin, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä (vähintään samanveroisuutta koskevan tutkimuksen tavoite saavutettiin). Kahden annoksen jälkeen seroprotektio tuhkarokkoa vastaan oli 94,6 %, kun ensimmäinen annos annettiin 9 kuukauden iässä, verrattuna 98,9 %:iin, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä (vähintään samanveroisuutta koskevan tutkimuksen tavoitetta ei saavutettu).

Seroprotektio tuhkarokkoa, sikotautia, vihurirokkoa ja vesirokkoa vastaan 6 viikkoa 1. annoksen ja 6 viikkoa 2. annoksen jälkeen täydellisessä analyysisarjassa esitetään seuraavassa taulukossa.

Virus (seropro- tektiotaso)	Ajankohta	1. annos, 9 kk / 2. annos, 12 kk N = 527	1. annos, 11 kk / 2. annos, 14 kk N = 480	1. annos, 12 kk / 2. annos, 15 kk N = 466
		Seroprotektio [95 % CI]	Seroprotektio [95 % CI]	Seroprotektio [95 % CI]
Tuhkarokko (titteri \geq 255 mIU/ml)	1. annoksen jälkeen	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	2. annoksen jälkeen	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Sikotauti (titteri \geq 10 ELISA- vasta- aineyksikköä /ml)	1. annoksen jälkeen	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	2. annoksen jälkeen	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Vihurirokko (titteri \geq 10 IU/ml)	1. annoksen jälkeen	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	2. annoksen jälkeen	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
Vesirokko (titteri \geq 5 gpELIS A- yksikköä/ml)	1. annoksen jälkeen	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0 % [95,1; 98,4]	96,5 % [94,4; 98,0]
	2. annoksen jälkeen	100 % [99,3; 100]	100 % [99,2; 100]	100 % [99,2; 100]

Toisen annoksen jälkeiset titterien geometriset keskiarvot (GMT) sikotautia, vihurirokkoa ja vesirokkoa vastaan olivat verrattavissa kaikissa ikäryhmissä, kun taas GMT:t tuhkarokkoa vastaan olivat matalampia niillä tutkittavilla, jotka saivat ensimmäisen annoksen 9 kuukauden iässä, verrattuna niihin, jotka saivat ensimmäisen annoksen 11 tai 12 kuukauden iässä.

Lapset, jotka saivat toisen ProQuad-annoksen

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 1 035 tutkittavalle annettiin toinen ProQuad-annos noin 3 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotevasteluvut olivat 99,4 % tuhkarokolle, 99,9 % sikotaudille, 98,3 % vihurirokolle ja 99,4 % vesirokolle (\geq 5 gpELISA-yksikköä/ml). Titterien geometriset keskiarvot toisen ProQuad-annoksen jälkeen suurensivat noin kaksinkertaisiksi tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon kohdalla ja noin 41-kertaisiksi vesirokon kohdalla (ks. turvallisuustiedot kohdasta 4.8).

Lapset, jotka saivat 2 annosta ProQuadia lihakseen tai ihon alle

Kliinisessä tutkimuksessa 405 lasta sai 2 annosta ProQuad-rokotetta joko lihakseen tai ihon alle. Kahden lihakseen annetun ProQuad-annoksen aikaansaama immunogeenisuus oli samanlainen kuin

kahdella ihon alle annettulla annoksella sekä vasta-ainevasteen kehittymisen että tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkovasta-ainetitterien osalta.

Lapset, jotka saivat ProQuadia 4–6-vuoden iässä saatuaan peruserokotuksen elävällä vesirokkorokotteella (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc.:n valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteella

ProQuadin immunogeenisuutta ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 799 iältään 4–6-vuotiasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc.:n valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotetta vähintään kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. ProQuad-annoksen antamisen jälkeen todetut tuhkarokon, sikotaudin, vihuriokkon ja vesirokon vastaisten titterien geometriset keskiarvot olivat yhtä suuria kuin toisen elävän vesirokkorokotteen (Oka/Merck) ja Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen annoksen jälkeen, jotka oli annettu samanaikaisesti eri pistoskohtiin. Lisäksi titterien geometriset keskiarvot tuhkarokkoa, sikotautia ja vihuriokkoa vastaan olivat yhtä suuria kuin toisen Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokoteannoksen jälkeen, joka oli annettu samanaikaisesti lumelääkkeen kanssa (ks. turvallisuustiedot kohdasta 4.8).

Immuunivasteen pysyvyys

Vasta-aineiden säilymistä yhden vuoden kuluttua rokotuksesta arvioitiin 2 108 henkilön alaryhmässä, jossa tutkittavat osallistuivat yhteen kliiniseen tutkimukseen. Vasta-aineita oli jäljellä yhden vuoden kuluttua ProQuad-kerta-annoksen saamisesta 98,9 %:lla henkilöistä (1 722 / 1 741) tuhkarokkoa vastaan, 96,7 %:lla (1 676 / 1 733) sikotautia vastaan, 99,6 %:lla (1 796 / 1 804) vihuriokkoa vastaan ja 97,5 %:lla (1 512 / 1 550) vesirokkoa vastaan (≥ 5 gpELISA-yksikköä/ml).

Kokemukset Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteella ovat osoittaneet, että vasta-aineita tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkoviruksia vastaan voidaan vielä havaita useimmilla henkilöillä 11–13 vuoden ajan peruserokotuksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkittavia, jotka saivat yhden annoksen elävää vesirokkorokotetta (Oka/Merck), vesirokkovasta-aineita voitiin havaita useimmilla henkilöillä jopa 10 vuoden kuluttua rokotuksesta.

Vesirokkorokotteen pitkäaikaista tehokkuutta koskevat havainnoivat tutkimukset

Seurantatiedot kahdesta USA:ssa tehdystä havainnoivasta tehokkuustutkimuksesta vahvistivat, että laajamittainen vesirokkorokotus pienentää vesirokon riskiä noin 90 %:lla ja että suoja säilyy vähintään 15 vuoden ajan sekä rokotetuilla että rokottamattomilla henkilöillä. Tiedot viittaavat myös siihen, että vesirokkorokotus voi vähentää rokotettujen henkilöiden vyöruusuriskiä.

Ensimmäisessä, pitkäaikaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa seurattiin aktiivisesti noin 7 600:aa vuonna 1995 vesirokkorokotuksen toisena elinvuotenaan saanutta lasta 14 vuoden ajan vesirokon ja vyöruusun esiintyvyyden arvioimiseksi. Koko seurantajakson ajan vesirokon ilmaantuvuus oli noin 10 kertaa pienempi rokotuksen saaneilla kuin samanikäisillä lapsilla aikana, jolloin rokotetta ei vielä ollut käytettävissä (arvioitu rokotteen tehokkuus tutkimusaikana oli 73–90 %). Vyöruusutapauksia oli vesirokkorokotuksen saaneilla seurantajakson aikana vähemmän kuin olisi ollut odotettavissa niiden tapausmäärien perusteella, jotka oli todettu samanikäisillä villityypin viruksen aiheuttaman vesirokon sairastaneilla lapsilla ennen rokotteen olemassaoloa (suhteellinen riski 0,61; 95 %:n luottamusväli 0,43–0,89). Rokotuksesta huolimatta ilmenneet vesirokko- ja vyöruusutapaukset olivat yleensä lieviä.

Toisessa pitkäaikaisseurantatutkimuksessa suoritettiin viisi poikittaistutkimusta vesirokon ilmaantuvuudesta 15 vuoden aikana vuodesta 1995 (ennen rokotteen olemassaoloa) vuoteen 2009. Kussakin tutkimuksessa otantana oli satunnainen noin 8 000 5–19-vuotiaan lapsen ja nuoren joukko. Tulokset osoittivat vesirokon esiintyvyyden laskeneen vähitellen kaikkiaan 90–95 prosentilla (noin 10–20-kertaisesti) vuodesta 1995 vuoteen 2009 kaikissa ikäryhmissä, sekä rokotetuilla että rokottamattomilla lapsilla ja nuorilla. Lisäksi kaikissa ikäryhmissä vesirokosta johtuneen sairaalahoidon tarpeen havaittiin vähentyneen noin 90 prosentilla (noin 10-kertaisesti).

Myyntiintulon jälkeinen havainnoiva turvallisuustutkimus

Turvallisuutta arvioitiin havainnoivassa tutkimuksessa, jossa oli mukana 69 237 ProQuadilla rokotettua 1–12-vuotiasta lasta ja 69 237 kaltaistettua historiallisen verrokkiryhmän lasta, jotka oli rokotettu samanaikaisesti Merck & Co., Inc.:n valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteella ja elävällä vesirokkorokotteella (Oka/Merck). Tutkimuksessa arvioitiin kuumeouristusten ilmaantuvuutta 30 päivän kuluessa ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (ks. kohta 4.8) ja sen lisäksi myös ProQuadin yleistä turvallisuutta 30 päivän ajanjaksolla ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen. Ensimmäisen annoksen jälkeen todetun kuumeouristusten lisääntymisen lisäksi ei havaittu muita turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisia ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta kliinisen turvallisuuden kannalta oleellisia ei-kliinisiä huolenaiheita, joita ei olisi mainittu muualla valmisteyhteenvedossa, ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarosi

Hydrolysoitu liivate

Natriumkloridi

Sorbitoli (E420)

Natriumglutamaatti

Natriumfosfaatti

Natriumbikarbonaatti

Kaliumfosfaatti

Kaliumkloridi

Medium 199 / Hanks' Salts

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Neomysiini

Fenolipunainen

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Urea

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Käyttökuntoon saatettu rokote on käytettävä välittömästi. Käyttövalmiin rokotteen on kuitenkin osoitettu säilyvän 30 minuutin ajan, kun se säilytetään 20–25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

ProQuad ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, injektiopullossa:

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia), ja liuotin injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (klooributyylilikumia).

Pakkauskoot: 1 ja 10.

ProQuad ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, esitäytetyssä ruiskussa:

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia), ja liuotin esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa männän tulppa (klooributyylilikumia) ja kärkisuojuus (styreenibutadieenikumia), ilman neulaa. Pakkauskoot: 1, 10 ja 20.

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia), ja liuotin esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa männän tulppa (klooributyylilikumia) ja kärkisuojuus (styreenibutadieenikumia). Mukana tulee 1 tai 2 kiinnittämätöntä neulaa. Pakkauskoot 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen sekoittamista liuottimen kanssa rokotekuiva-aine on valkoinen tai kellertävä tiivis kiteinen kaku. Liuotin on kirkas, väritön neste. Täysin sekoitettuna rokote on kirkas, kellertävä tai hieman vaaleanpunertava neste.

Käytä rokotteen käyttökuntoon saattamiseen vain pakkauksen mukana olevaa liuotinta, koska siinä ei ole säilöntäainetta tai muita antiviraalisia aineita, jotka saattaisivat inaktivoida rokotteen.

On tärkeää käyttää jokaiselle potilaalle erillistä steriiliä ruiskua ja neulaa, jotta estetään tartunnanaiheuttajien leviäminen potilaasta toiseen.

Rokotteen käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä yhtä neulaa ja injektion antamiseen toista, uutta neulaa.

ProQuadia ei saa sekoittaa ruiskussa muiden rokotteiden kanssa.

Ohjeet rokotteen saattamiseksi käyttökuntoon

ProQuad ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, injektiopullossa:

Vedä liuotininjektiopullon koko sisältö ruiskuun. Ruiskuta ruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Ravistele kevyesti, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan.

Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkastettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön havaitsemiseksi ennen antamista. Jos tällaisia poikkeamia havaitaan, rokote on hävitettävä.

Rokote on suositeltavaa antaa välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokotteen tehon säilyttämiseksi. Hävitä rokote, jos sitä ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.

Vedä koko käyttökuntoon saatettu rokotemäärä injektiopullosta ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

ProQuad ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, esitetyssä ruiskussa:

Neulan kiinnittämiseksi paina se napakasti ruiskun kärkeen ja lukitse neula paikalleen kiertämällä sitä neljänneskiertos (90°).

Ruiskuta liuotinruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Ravistele kevyesti, jotta kuiva-aine liukenee kokonaan.

Käyttökuntoon saatettu rokote on tarkastettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja/tai poikkeavan ulkonäön havaitsemiseksi ennen antamista. Jos tällaisia poikkeamia havaitaan, rokote on hävitettävä.

Rokote on suositeltavaa antaa välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokotteen tehon säilyttämiseksi. Hävitä rokote, jos sitä ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.

Vedä koko käyttökuntoon saatettu rokotemäärä injektiopullosta ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. huhtikuuta 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.