1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ProQuad poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
ProQuad poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (ongeveer 0,5 ml):

Mazelenvirus[1] stam Enders' Edmonston (levend, verzwakt)....niet minder dan 3,00 $\log_{10}$ TCID50*
Bofvirus[1] stam Jeryl Lynn (niveau B) (levend, verzwakt).....niet minder dan 4,30 $\log_{10}$ TCID50*
Rubellavirus[2] stam Wistar RA 27/3 (levend, verzwakt).....niet minder dan 3,00 $\log_{10}$ TCID50*
Varicellavirus[3] stam Oka/Merck (levend, verzwakt).....niet minder dan 3,99 $\log_{10}$ PFU**

* 50 % infectieuze dosis op weefselcultuur
** plaque vormende eenheden

(1) Gekweekt op kippenembryocellen.
(2) Gekweekt op humane diploïde longfibroblasten (WI-38).
(3) Gekweekt op humane diploïde (MRC-5-)cellen.

Het vaccin kan sporen van recombinant humaan albumine (rHA) bevatten.
Dit vaccin bevat sporenhoeveelheid van neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Het vaccin bevat 16 milligram sorbitol per dosis. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (poeder voor injectie).

Vóór reconstitutie is het poeder een witte tot lichtgele compacte kristallijne koek en het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ProQuad is geïndiceerd voor simultane vaccinatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij personen vanaf 12 maanden.

ProQuad kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan personen vanaf 9 maanden (bijvoorbeeld in het kader van een nationaal vaccinatieprogramma, in geval van uitbraak of bij reizen naar een streek met een hoge prevalentie van mazelen; zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ProQuad dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

- Personen van 12 maanden en ouder

Voor een optimale bescherming tegen varicella dienen personen vanaf 12 maanden twee doses ProQuad te ontvangen, of een enkele dosis ProQuad gevolgd door een tweede dosis van een monovalent varicella vaccin (zie rubriek 5.1). Tussen de eerste en tweede dosis van elk levend viraal verzwakt vaccin dient ten minste één maand te verstrijken. Het verdient de voorkeur dat de tweede dosis binnen drie maanden na de eerste dosis wordt toegediend.

- Personen van 9 tot 12 maanden

Uit gegevens over immunogeniciteit en veiligheid blijkt dat ProQuad onder bijzondere omstandigheden kan worden toegediend aan personen van 9 tot 12 maanden (bijvoorbeeld in het kader van officiële aanbevelingen of wanneer vroege bescherming noodzakelijk wordt geacht). In dergelijke gevallen dienen personen een tweede dosis ProQuad te krijgen, die ten minste 3 maanden na de eerste dosis moet worden toegediend, om voor een optimale bescherming tegen mazelen en varicella te zorgen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

- Personen jonger dan 9 maanden

ProQuad is niet geïndiceerd in deze subgroep van pediatrische patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van ProQuad bij kinderen jonger dan 9 maanden zijn niet vastgesteld.

ProQuad mag ook worden gebruikt als de tweede dosis bij personen die al eerder een mazelen-, bof-, en rubellavaccin en varicellavaccin hebben ontvangen.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair (IM) of subcutaan (SC) worden geïnjecteerd.

De voorkeursinjectieplaatsen zijn het anterolaterale gebied van het dijbeen bij jonge kinderen en het deltoïde gebied bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen.

Het vaccin dient subcutaan te worden toegediend bij patiënten met trombocytopenie of een stollingsstoornis.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel: zie rubriek 6.6.
Voor instructies over reconstitutie van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Het vaccin mag in geen geval intravasculair worden geïnjecteerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, waaronder neomycine (zie rubriek 2 en 4.4).

Bloeddyscrasie, leukemie, lymfomen van enigerlei aard of andere maligne neoplasmata die de bloed- en lymfevaten beïnvloeden.

De huidige immunosuppressieve therapie (inclusief hooggedoseerde corticosteroïden) (zie rubriek 4.8). ProQuad is niet gecontra-indiceerd voor patiënten die topische of laaggedoseerde parenterale corticosteroïden ontvangen (bijvoorbeeld als profylaxe bij astma of als vervangingstherapie).

Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bijvoorbeeld ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie en aids, of symptomatische hiv-besmetting of een leeftijdsafhankelijk CD4+ T-lymfocytpercentage bij kinderen jonger dan 12 maanden: CD4+ < 25 %; kinderen in de leeftijd van 12-35 maanden: CD4+ < 20 %; kinderen van 36-59 maanden: CD4+ < 15 % (zie rubriek 4.4 en 4.8).
Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten die onbedoeld gevaccineerd zijn met een vaccin dat mazelen bevat, zijn 'measles inclusion body' encefalitis, pneumonitis en sterfgevallen als direct gevolg van gedissemineerde virusinfecties door mazelenvaccins gemeld.

Een familiale geschiedenis van congenitale of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immuuncompetentie van de potentiële ontvanger van het vaccin is aangetoond.

Actieve, onbehandelde tuberculose. Bij kinderen behandeld voor tuberculose is geen verergering van de ziekte waargenomen nadat zij geïmmuniseerd waren met levend mazelen-virusvaccin. Er zijn tot op heden geen studies bekend naar het effect van mazelen-virusvaccins op kinderen met onbehandelde tuberculose.

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij iedere ziekte die gepaard gaat met > 38,5 °C koorts.

Zwangerschap. Daarnaast dient zwangerschap vermeden te worden gedurende de eerste maand na vaccinatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Adequate medische behandeling en medisch toezicht dienen te allen tijde direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Daarnaast wordt levend mazelenvaccin en levend bofvaccin gekweekt in een kippenembryo-celcultuur. Personen met een voorgeschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere onmiddellijke reacties (bijvoorbeeld netelroos, zwelling van mond en keel, moeite met ademhalen, hypotensie of shock) na inname van eieren kunnen een verhoogd risico lopen op directe overgevoeligheidsreacties. De mogelijke voor- en nadelen dienen zorgvuldig te worden beoordeeld voordat vaccinatie in dergelijke gevallen wordt overwogen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ProQuad aan personen met een individuele of familiale voorgeschiedenis van convulsies of een voorgeschiedenis van hersenletsel. De arts dient alert te zijn op de temperatuurverhoging die kan optreden na vaccinatie (zie rubriek 4.8).

Personen jonger dan 12 maanden die tijdens een uitbraak van mazelen of om andere redenen worden gevaccineerd met een mazelenbevattend vaccin reageren mogelijk niet op het vaccin vanwege de aanwezigheid van circulerende antilichamen afkomstig van de moeder en/of een onvoldoende ontwikkeld immuunsysteem (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Mensen die het vaccin hebben ontvangen, dienen gedurende 6 weken na vaccinatie met ProQuad het gebruik van salicylaten te vermijden, aangezien het syndroom van Reye is gemeld na gebruik van salicylaten tijdens een wild-type varicella-infectie.

Het kan zijn dat niet bij alle met ProQuad gevaccineerde personen bescherming wordt bereikt.

Overdracht
Bij het merendeel van de vatbare personen heeft 7 tot 28 dagen na vaccinatie uitscheiding van kleine hoeveelheden levend verzwakt rubellavirus via neus of keel plaatsgevonden. Er is geen overtuigend bewijs waaruit blijkt dat een dergelijk virus wordt overgebracht op vatbare personen die in contact komen met de gevaccineerde personen. Dientengevolge wordt overdracht door intiem persoonlijk contact, hoewel het als een theoretische mogelijkheid geaccepteerd wordt, niet als een significant risico beschouwd; overdracht van het rubellavirus op zuigelingen via moedermelk is echter gedocumenteerd, zonder bewijs van klinische ziekte (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen meldingen van overdracht van het meer verzwakte mazelenvirus, stam Enders' Edmonston, of van het bofvirus, stam Jeryl Lynn, van gevaccineerden op vatbare personen met wie zij in contact komen.
Ervaringen, opgedaan na het in de handel brengen, duiden erop dat overdracht van het vaccin-varicella-zostervirus (Oka/Merck-stam), met als gevolg varicella-infectie, waaronder gedissemineerde ziekte, in zeldzame gevallen kan optreden tussen ontvangers van het vaccin (die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelen) en contactpersonen die vatbaar zijn voor varicella, waaronder zowel gezonde als hoog-risicopersonen (zie rubriek 4.8).

Tot de categorie personen met een verhoogd risico die vatbaar zijn voor varicella, behoren:

- immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.3)
- zwangere vrouwen zonder gedocumenteerde positieve voorgeschiedenis van varicella (waterpokken) of laboratoriumbewijs van eerdere infectie
- pasgeboren baby's van moeders zonder gedocumenteerde positieve voorgeschiedenis van varicella of laboratoriumbewijs van eerdere infectie.

Tot maximaal 6 weken na vaccinatie zouden ontvangers van het vaccin, zo mogelijk, intieme omgang met personen met een verhoogd risico die gevoelig zijn voor varicella moeten vermijden. In omstandigheden waarin contact met personen met een verhoogd risico die gevoelig zijn voor varicella onvermijdelijk is, dient het potentiële risico van overdracht van het varicella-virusvaccin te worden afgewogen tegen het risico van het verwerven en overdragen van wildtype varicellavirus.

Trombocytopenie
Dit vaccin dient subcutaan te worden gegeven aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis omdat bij deze personen mogelijk een bloeding optreedt na intramusculaire toediening.

In klinische studies is geen melding gemaakt van de ontwikkeling of verslechtering van trombocytopenie bij personen die met ProQuad gevaccineerd zijn. Post-marketing zijn gevallen van trombocytopenie gemeld na primaire vaccinatie met ProQuad. Daarnaast zijn gevallen van trombocytopenie gemeld na primaire vaccinatie of hervaccinatie met het mazelenvaccin, het mazelen-, bof- en rubellavaccin, en het varicellavaccin. Post-marketingervaring met het levend mazelen-, bof- en rubellavaccin duidt erop dat personen met bestaande trombocytopenie na vaccinatie een ernstigere trombocytopenie kunnen ontwikkelen. Bovendien kunnen personen die trombocytopenie kregen na de eerste dosis van een levend mazelen-, bof- en rubellavaccin eveneens trombocytopenie ontwikkelen bij herhaalde doses. Om te bepalen of aanvullende doses van het vaccin al dan niet nodig zijn, zou de serologische toestand beoordeeld kunnen worden. De mogelijke voor- en nadelen dienen zorgvuldig te worden beoordeeld, voordat vaccinatie met ProQuad in dergelijke gevallen wordt overwogen (zie rubriek 4.8).

Koortsstuipen
In de periode van 5 tot 12 dagen na toediening van de eerste dosis van het quadrivalente mazelen-, bof-, rubella- en varicellavaccin bij kinderen is er een verhoogd risico op koortsstuipen waargenomen in vergelijking met gelijktijdige toediening van mazelen-, bof-, rubella- en varicellavaccins (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Overige
Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met geselecteerde immunodeficiënties bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's (asymptomatische hiv-patiënten, deficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en ziektes met complementdeficiëntie).

Er is een kans dat patiënten met een verzwakt immuunsysteem die geen contra-indicatie hebben voor deze vaccinatie (zie rubriek 4.3) niet zo goed reageren als immunocompetente patiënten; daarom kunnen sommige van deze patiënten in geval van contact mazelen, bof of rubella krijgen, ondanks een juiste toediening van het vaccin. Deze patiënten dienen nauwgezet te worden opgevolgd ter controle op verschijnselen van mazelen, parotitis, rubella en varicella.

Profylaxe na blootstelling
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over toediening van ProQuad na blootstelling aan mazelen, bof, rubella of varicella. Maar de profylaxe voor varicella en mazelen na blootstelling is aangetoond met respectievelijk levend varicellavaccin (Oka/Merck) en met vaccins die mazelen bevatten, gemaakt door Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, VS (hierna MSD).

Encefalitis
Bij postmarketinggebruik van levend verzwakte vaccins tegen mazelen, bof, rodehond en waterpokken zijn gevallen van encefalitis gemeld. In sommige gevallen is een fatale afloop waargenomen, met name bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.3). Gevaccineerde personen/ouders dienen geïnstrueerd te worden om onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij/hun kind na vaccinatie symptomen ervaart die wijzen op encefalitis, zoals bewustzijnsverlies of verminderd bewustzijn, convulsies of ataxie gepaard gaande met koorts en hoofdpijn.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Sorbitol
Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Interferentie met laboratoriumonderzoeken: zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tussen de toediening van een levend virusvaccin en ProQuad dient ten minste één maand te verstrijken.

Mensen die het vaccin hebben ontvangen, dienen gedurende 6 weken na vaccinatie met ProQuad het gebruik van salicylaten te vermijden (zie rubriek 4.4).

ProQuad mag niet gelijktijdig met immunoglobuline (Ig) of varicella-zosterimmunoglobuline (VZIG) worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van immunoglobulinen en ProQuad kan de verwachte immuunrespons verstoren. Daarom moet vaccinatie na bloed- of plasmatransfusies of toediening van immunoglobulinen (Ig) ten minste 3 maanden worden uitgesteld. Het meest geschikte aanbevolen interval tussen transfusie of Ig-toediening en vaccinatie zal echter verschillen, afhankelijk van het type transfusie of de indicatie voor en dosis van het Ig (bijvoorbeeld 5 maanden voor VZIG).

Toediening van bloedproducten die antilichamen tegen het varicella-zostervirus bevatten, met inbegrip van VZIG of andere immunoglobulinepreparaten binnen 1 maand na een dosis ProQuad, kan de immuunrespons op het vaccin verminderen en zodoende de beschermende werking ervan verminderen. Vandaar dat toediening van dergelijke producten binnen 1 maand na een dosis ProQuad moet worden vermeden, tenzij dit dringend noodzakelijk wordt geacht.

Er zijn meldingen dat individueel toegediende levende verzwakte mazelen-, bof- en rubella-virusvaccins tot een tijdelijke vermindering van de huidgevoeligheid voor tuberculine kunnen leiden. Indien een tuberculinetest moet worden gedaan, dient deze dus hetzij op enig moment vóór, tegelijk met of ten minste 4 tot 6 weken na immunisatie met ProQuad te worden uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins:
Uit klinische studies blijkt dat ProQuad gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) mag worden gegeven met Prevenar en/of hepatitis A-vaccin, of met monovalente of combinatievaccins die difterie, tetanus, acellulaire pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerd poliomyelitis of hepatitis B-antigenen bevatten. In deze klinische studies werd aangetoond dat de immuunresponsen ongewijzigd bleven. De veiligheidsprofielen van de toegediende vaccins waren vergelijkbaar (zie rubriek 4.8).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar ter ondersteuning van het gebruik van ProQuad met andere vaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met ProQuad.

Er zijn geen studies uitgevoerd met ProQuad bij zwangere vrouwen.

Bij een beoordeling van meer dan 3500 vatbare vrouwen die zonder het te weten in een vroeg stadium van de zwangerschap waren toen ze werden gevaccineerd met een rubellabevattend vaccin, werden geen gevallen van congenitaal rubellasyndroom gemeld. Post-marketingonderzoek liet zien dat het congenitale rubellasyndroom ontstond door een rubellavaccinstam bij een zwangere vrouw die onbedoeld een mazelen-, bof- en rodehondvaccin kreeg.

Schade aan de foetus is niet gedocumenteerd wanneer zwangere vrouwen mazelen-, bof- of varicellavaccins kregen.

Zwangerschap dient gedurende 1 maand na de vaccinatie te worden vermeden. Vrouwen die zwanger willen worden, moet worden aangeraden daarmee te wachten.

Borstvoeding
Studies hebben aangetoond dat post-partum vrouwen die gevaccineerd zijn met levend verzwakt rubellavaccin en borstvoeding geven het virus via de moedermelk kunnen uitscheiden en het op zuigelingen die borstvoeding krijgen kunnen overbrengen. Geen van de zuigelingen bij wie serologisch een rubella-infectie werd aangetoond had een symptomatische ziekte. Er zijn geen bewijzen dat varicella-vaccinvirus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of mazelen- of bof-vaccinvirus wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Er dient dus de nodige voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van ProQuad aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen reproductiestudies met dieren uitgevoerd met ProQuad. Mogelijke invloed van ProQuad op de vruchtbaarheid werd niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. ProQuad heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 5 klinische studies werd ProQuad (in afwezigheid van andere vaccins) toegediend aan 6038 kinderen van 12 tot 23 maanden. De kinderen in deze onderzoeken kregen ofwel de huidige koel te bewaren formulering ofwel een vroegere formulering van ProQuad. De veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar voor de twee verschillende formuleringen na een enkele dosis. De kinderen die aan deze onderzoeken deelnamen, werden gedurende zes weken na vaccinatie gevolgd. De enige vaccingerelateerde systemische bijwerkingen die met een significant hoger percentage werden gemeld bij de kinderen die de vroegere formulering van ProQuad ontvingen in vergelijking met individuen die het door MSD gemaakte vaccin voor mazelen, bof en rubella en het levend varicellavaccin (Oka/Merck) ontvingen, waren koorts (≥ 39,4 °C rectaal equivalent of afwijkend) en op mazelen lijkende uitslag. Zowel koorts als de op mazelen lijkende uitslag verschenen meestal 5 tot 12 dagen na de vaccinatie, verdwenen snel en verdwenen zonder lange termijn restverschijnselen. Pijn/gevoeligheid/irritatie op de injectieplaats werden met een statistisch lager percentage gemeld bij de kinderen die ProQuad ontvingen.

De enige bijwerking van het vaccin die vaker voorkwam bij individuen die ProQuad ontvingen dan individuen die het levend varicellavaccin en het door MSD gemaakte vaccin voor mazelen, bof en rubella kregen, was huiduitslag op de plaats van injectie.
Na toediening van ProQuad als enig vaccin in 7 klinische studies bedroeg de frequentie van koorts (≥ 39,4 °C rectaal equivalent) 10,1 % tot 39,4 %. Ter vergelijking bedroeg de frequentie van koorts (≥ 39,4 °C rectaal equivalent) 15,2 % tot 27,2 % in 3 klinische studies na gelijktijdige toediening van ProQuad met Prevenar en/of hepatitis A-vaccin.

In een klinische studie waarbij ProQuad gelijktijdig toegediend werd met Infanrix Hexa, bedroeg de frequentie van koorts (≥ 38,0 °C rectaal equivalent) 69,3 % na gelijktijdige toediening, 61,1 % na toediening van ProQuad alleen en 57,3 % na toediening van Infanrix Hexa alleen. De frequentie van koorts (≥ 39,4 °C rectaal equivalent) bedroeg 22,6 % na gelijktijdige toediening, 20,5 % na toediening van ProQuad alleen, en 15,9 % na toediening van Infanrix Hexa alleen.

Het algemene veiligheidsprofiel van ProQuad was vergelijkbaar, ongeacht of het middel gelijktijdig met een ander middel of alleen werd toegediend.

Kinderen die een tweede dosis ProQuad ontvingen
In acht klinische studies was het totale percentage bijwerkingen na een tweede dosis ProQuad in het algemeen vergelijkbaar met, of lager dan de percentages gezien bij de eerste dosis. In drie van deze studies was het aantal gevallen van erytheem en zwelling op de injectieplaats statistisch significant hoger na de tweede dosis dan na de eerste dosis. In de overige vijf studies was het percentage van deze reacties echter vergelijkbaar na de eerste en tweede dosis. Het koortspercentage was in alle acht studies lager na de tweede dosis dan na de eerste dosis.

Kinderen die ProQuad intramusculair kregen
Het algemene veiligheidsprofiel van de IM en SC toedieningswegen was vergelijkbaar. In de IM-groep hadden echter minder personen bijwerkingen op de injectieplaats na elke dosis (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het onderzoek).

Kinderen die ProQuad ontvingen op een leeftijd van 4 tot 6 jaar na primaire immunisatie met levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin
De percentages en soorten bijwerkingen die waargenomen werden in de onderzoeksgroep die ProQuad ontving waren in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen in de groepen die levend varicellavaccin

(Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin ontvingen (zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van de studie).

Er zijn geen specifieke studies gedaan onder personen in de leeftijd vanaf 2 jaar die niet eerder een mazelen-, bof-, rubella- en varicellavaccin hebben ontvangen.

De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van ProQuad waren:
Reacties op de plaats van injectie, waaronder pijn/gevoeligheid, roodheid, zwelling of blauwe plekken, koorts (≥ 39,4 °C rectaal equivalent), prikkelbaarheid, uitslag (waaronder mazelenachtige uitslag, varicella-achtige uitslag en uitslag op de plaats van injectie), infecties van de bovenste luchtwegen, braken en diarree.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen bij patiënten na één dosis ProQuad werden door de onderzoeker gerapporteerd als vaccingerelateerd. Tijdens de klinische studies werd navraag gedaan naar diverse bijwerkingen, deze zijn met het symbool (‡) aangeduid. Bovendien werden andere voorvallen gerapporteerd bij het post-marketinggebruik van ProQuad en/of in klinische studies en het post-marketinggebruik van het mazelen-, bof- of rubellavaccin dat door MSD wordt gemaakt, de monovalente componentvaccins van het mazelen-, bof- en rubellavaccin dat door MSD, wordt gemaakt of Varicella Vaccine live (Oka/Merck). De frequentie van deze bijwerkingen is gekwalificeerd als “niet bekend” wanneer deze met de beschikbare gegevens niet kan worden bepaald.

Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100, < 1/10); Soms (≥ 1/1000, < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Oorinfectie, gastro-enteritis, otitis media, faryngitis, virale infectie, virale huiduitslag	Soms
Cellulitis, infectie van de luchtwegen, huidinfectie, tonsillitis, varicella+ ‡, virale conjunctivitis	Zelden
Aseptische meningitis*, encefalitis*, epididymitis, herpes zoster*, infectie, mazelen, orchitis, parotitis	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Leukocytose, lymfadenopathie	Zelden
Lymfadenitis, trombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Zelden
Anafylactoïde reactie, anafylactische reactie, angio-oedeem, gezichtsoedeem, perifeer oedeem	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Verminderde eetlust	Soms
Uitdroging	Zelden
Psychische stoornissen	
Prikkelbaarheid	Vaak
Huilen, slaapstoornissen	Soms
Apathie, aanhankelijkheid, rusteloosheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Koortsstuipen*, slaperigheid	Soms
Ataxie, insult, hoofdpijn, hyperkinesie, hypersomnie, lethargie, tremor	Zelden
Bell’s paralyse, cerebrovasculair accident, duizeligheid, encefalopathie*, syndroom van Guillain-Barré, ‘inclusion body’ mazelenencefalitis (zie rubriek 4.3), oogverlamming, paresthesie, polyneuropathie, subacute scleroserende panencefalitis*, syncope, transverse myelitis	Niet bekend
Oogaandoeningen	
Conjunctivitis, oogafscheiding, blefaritis, oogirritatie, oogzwelling, oculaire hyperemie, verhoogde traanproductie, ongemak in het oog	Zelden
Ooglidoedeem, optische neuritis, retinitis, retrobulbaire neuritis	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Oorpijn	Zelden
Neurosensorische doofheid	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	
Overmatig blozen, bleekheid	Zelden
Extravasatie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest, luchtwegcongestie, rhinorroe	Soms
Bijholteaandoening, niezen, piepende ademhaling	Zelden
Bronchospasme, bronchitis, pneumonitis (zie rubriek 4.3), pneumonie, rhinitis, sinusitis, orofaryngeale pijn	Niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	
Diarree, braken	Vaak
Pijn in de bovenbuik, misselijkheid, stomatitis	Zelden
Buikpijn, hematochezie	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	

Mazelenachtige uitslag‡, uitslag, varicella-achtige uitslag‡	Vaak
Dermatitis (waaronder contactdermatitis en atopische dermatitis), rubella-achtige uitslag‡, urticaria, erytheem	Soms
Koud zweet, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleneruptie, Henoch-Schönlein purpura, papulaire uitslag, pruritus, huidverkleuring, huidlaesie, zosteriforme uitslag	Zelden
Erythema multiforme, panniculitis, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson, huidgranuloom (geassocieerd met het rodehondvirus afkomstig van het vaccin)	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Armpijn, skeletspierstijfheid	Zelden
Artritis, artralgie*, skeletspierpijn, myalgie, zwelling	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Koorts‡, erytheem‡ of pijn/gevoeligheid/irritatie‡ op de plaats van injectie	Zeer vaak
Ecchymose of zwelling‡ op de plaats van injectie, uitslag op de plaats van injectie‡	Vaak
Asthenie/vermoeidheid, bloeding op de plaats van injectie, verharding op de plaats van injectie, zwelling op de injectieplaats malaise.	Soms
Griepachtige ziekte, exfoliatie van injectieplaats, verkleuring op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, reactie op de plaats van injectie, litteken op de plaats van injectie, hyperthermie, pijn	Zelden
Klachten over de injectieplaats (pijn, oedeem, urticaria, hematoom, verharding, gezwel, vesikels), ontsteking, papillitis	Niet bekend
Onderzoeken	
Gewichtsverlies	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Kneuzing	Zelden
Sociale omstandigheden	
Verstoring van de dagelijkse activiteiten	Rare

* Varicella veroorzaakt door de vaccinstam is waargenomen bij post-marketinggebruik van Varicellavaccin (levend)(Oka/Merck).
‡ Bijwerkingen waarnaar werd gevraagd in klinische onderzoeken.
* zie paragraaf c

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aseptische meningitis
Er werden gevallen van aseptische meningitis gerapporteerd na vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella. Hoewel er een oorzakelijk verband tussen andere stammen van bofvaccin en aseptische meningitis werd vastgesteld is er geen bewijs om het Jeryl Lynn bofvaccin in verband te brengen met aseptische meningitis.

Complicaties geassocieerd met varicella
Complicaties door varicella van de vaccinstam, waaronder herpes zoster en gedissemineerde ziekte zoals aseptische meningitis en encefalitis zijn gemeld bij immuungecompromitteerde en immunocompetente personen. Er zijn sommige gevallen van encefalitis met een fatale afloop waargenomen na vaccinatie met levende verzwakte varicellavaccins, met name bij immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.4).

Koortsstuipen
Er werden koortsstuipen gerapporteerd bij kinderen die ProQuad toegediend kregen. Overeenkomstig gegevens uit de klinische studies over het tijdstip van koorts en mazelachtige uitslag, zag men in een observationeel post-marketingonderzoek bij kinderen van 12 tot 60 maanden een ongeveer tweevoudige verhoging (0,70 per 1000 vs. 0,32 per 1000 kinderen) van het risico op koortsstuipen in de periode van 5 tot 12 dagen na een eerste dosis ProQuad (N=31.298) in vergelijking met gelijktijdige toediening van het mazelen-, bof- en rubellavaccin dat door MSD wordt gemaakt en het Varicellavaccin (levend) (Oka/Merck). Deze data suggereren 1 extra geval van koortsstuipen per 2600 kinderen gevaccineerd met ProQuad in vergelijking met afzonderlijke toediening van het door MSD gemaakte mazelen, bof en rubellavaccin en het Varicellavaccin (levend) (Oka/Merck). Deze gegevens zijn bevestigd door een observationeel post-marketingonderzoek dat werd gesponsord door de US Centers for Disease Control and Prevention. In de periode van 30 dagen na de vaccinatie werd geen verhoogd risico op koortsstuipen waargenomen (zie rubriek 5.1).

Encefalitis en encefalopathie
Bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelen bevattend vaccin werden gevaccineerd, zijn gevallen van "measles inclusion body encephalitis", pneumonitis en overlijden als direct gevolg van gedissemineerde infectie door het mazelenvaccinvirus gemeld (zie rubriek 4.3); gedissemineerde infecties door het bof en rodehond vaccinvirus zijn ook gemeld.

Subacute scleroserende panencefalitis
Er bestaat geen bewijs dat het mazelenvaccin subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) kan veroorzaken. Er zijn meldingen van SSPE bij kinderen die geen voorgeschiedenis hadden van een infectie met vrij voorkomende mazelen, maar wel het mazelenvaccin kregen. Sommige van deze gevallen leidden tot niet-herkende mazelen in het eerste levensjaar of mogelijk van het mazelenvaccin. De resultaten van een retrospectieve, gecontroleerde studie die door het US Centers for Disease Control and Prevention werd uitgevoerd, tonen aan dat het algemene effect van het mazelenvaccin was dat het bescherming biedt tegen SSPE door de mazelen – met zijn inherente risico van SSPE – te voorkomen.

Artralgie en/of artritis
Artralgie en/of artritis (gewoonlijk voorbijgaand en zelden chronisch) en polyneuritis zijn kenmerken van infectie met natuurlijk voorkomende rubella en variëren qua frequentie en ernst afhankelijk van leeftijd en geslacht – bij volwassen vrouwen zijn de frequentie en ernst het hoogst, bij prepuberale kinderen het laagst. Na vaccinatie bij kinderen zijn gewrichtsreacties in het algemeen ongebruikelijk (0 tot 3 %) en van korte duur. Bij vrouwen zijn de incidentiepercentages van artritis en artralgie in het algemeen hoger dan bij kinderen (12 tot 20 %); de reacties zijn gewoonlijk meer uitgesproken en van langere duur. De symptomen kunnen maanden of in zeldzame gevallen jaren aanhouden. Bij adolescente meisjes lijken de reacties qua incidentie tussen die van kinderen en volwassen vrouwen in te liggen. Zelfs bij oudere vrouwen (35 tot 45 jaar) worden deze reacties in het algemeen goed verdragen en verstoren zij zelden de normale activiteiten.

Chronische artritis
Chronische artritis is in verband gebracht met wild-type rubella-infectie en is gerelateerd aan persistente virus- en/of virale antigenen die geïsoleerd zijn uit lichaamsweefsels. Slechts zelden traden bij gevaccineerden chronische gewrichtssymptomen op.

Gevallen van herpes zoster in klinische studies
Bij een klinische studie werden 2 gevallen van herpes zoster gemeld onder 2108 gezonde personen van 12 tot 23 maanden, die gevaccineerd werden met één dosis ProQuad en een jaar lang werden gevolgd. Beide gevallen waren niet opmerkelijk en er werden geen complicaties gemeld.

Gegevens van actieve observatie van kinderen die gevaccineerd waren met levend varicellavaccin (Oka/Merck) en die na vaccinatie gedurende 14 jaar werden gevolgd, lieten geen toename van het aantal gevallen van herpes zoster zien vergeleken met kinderen met varicella van het wildtype in het pre-vaccinatietijdperk. Deze observatiegegevens wijzen er juist op dat met varicella gevaccineerde kinderen mogelijk een lager risico kunnen hebben op herpes zoster. Het effect op lange termijn van vaccinatie tegen varicella op de incidentie van herpes zoster is op dit moment niet bekend. Er zijn momenteel geen langetermijngegevens over ProQuad beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Overdracht
Gebaseerd op post-marketingsurveillance bestaat de mogelijkheid dat het vaccin-varicella-zostervirus (Oka/Merck-stam) in zeldzame gevallen kan worden overgebracht op personen die in contact komen met ontvangers van ProQuad die al dan niet een varicella-achtige uitslag ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

d. Andere bijzondere populaties

Immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.3)
Necrotiserende retinitis is gemeld als bijwerking bij immuungecompromitteerde personen na het op de markt brengen van het vaccin.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Toediening van een hogere dosis ProQuad dan aanbevolen werd zelden gemeld. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat van de aanbevolen dosis van ProQuad.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, viraal vaccin, ATC-code: J07BD54.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Er is geen formeel onderzoek naar de werkzaamheid van ProQuad uitgevoerd. De werkzaamheid van levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin, is echter in talloze studies aangetoond.

De werkzaamheid van de mazelen-, bof- en rubellacomponenten van ProQuad is eerder vastgesteld in een reeks dubbelblinde gecontroleerde veldstudies met de door MSD gemaakte monovalente vaccins, welke een hoge mate van beschermende werkzaamheid aantoonden. In deze studies correspondeerde de seroconversie in reactie op vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella met bescherming tegen deze ziektes. ProQuad brengt een percentage antilichaamreacties tegen mazelen, bof en rubella teweeg dat vergelijkbaar is met het percentage dat wordt waargenomen na vaccinatie met het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin.

Wereldwijd zijn tussen 1978 en 2007 meer dan 518 miljoen doses van het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin verspreid. Wijdverbreid gebruik van een 2-doses vaccinatieprogramma in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden heeft geleid tot een afname van >99 % van de incidentie van elk van de 3 ziekten waartegen het vaccin is gericht.

Tijdens gecombineerde klinische studies met een enkelvoudige dosis levend varicellavaccin (Oka/Merck) bij gezonde kinderen varieerde de beschermende werkzaamheid van het vaccin tegen alle ernstgradaties van varicella van 81 % tot 100 %. Bij een groot patiëntcontroleonderzoek werd geschat dat het vaccin 85 % effectief was tegen alle vormen van varicella en 97% effectief tegen matige en ernstige vormen van de ziekte.

In een studie waarbij 1 dosis (N=1114) levend varicellavaccin (Oka/Merck) werd vergeleken met 2 doses (N=1102) van hetzelfde vaccin, bedroeg de geschatte werkzaamheid van het vaccin tegen alle ernstgradaties van varicella gedurende de 10 jaar lange observatieperiode 94 % voor 1 dosis en 98 % voor 2 doses ($p < 0,001$). Gedurende de 10 jaar lange observatieperiode bedroeg het cumulatieve percentage varicella 7,5 % na 1 dosis en 2,2 % na 2 doses. In de meeste gerapporteerde gevallen onder ontvangers van 1 of 2 doses vaccin was sprake van lichte varicella.

Gebleken is dat de antilichaamrespons tegen varicellavirus ≥ 5 gpELISA eenheden/ml met de glycoproteïne enzymgekoppelde immuunadsorbenttechniek (gpELISA, een zeer gevoelige analysemethode die niet in de handel verkrijgbaar is) een sterke correlatie heeft met de bescherming op lange termijn. Klinische studies hebben aangetoond dat immunisatie met ProQuad een percentage antilichaamreacties tegen varicellavirus ≥ 5 gpELISA eenheden/ml teweegbrengt dat vergelijkbaar is met het percentage dat wordt waargenomen na vaccinatie met levend varicellavaccin (Oka/Merck).

Immunogeniciteit
De immunogeniciteit werd onderzocht bij kinderen van 12 tot 23 maanden met een negatieve klinische voorgeschiedenis van mazelen, bof, rubella en varicella, die deelnamen aan 5 gerandomiseerde klinische studies. De immunogeniciteit van de huidige koel te bewaren formulering was vergelijkbaar met de immunogeniciteit van de vroegere formulering van ProQuad 6 weken na een enkelvoudige dosis van het vaccin. De immunogeniciteit van een enkelvoudige dosis ProQuad was vergelijkbaar met de immunogeniciteit van een enkelvoudige dosis van vaccins met de individuele componenten (levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin), welke momenteel in sommige landen worden gebruikt voor routinevaccinatie.

Klinische studies waarbij 6987 personen die ProQuad ontvingen betrokken waren, toonden bij een groot gedeelte van de personen een meetbare immuunrespons op mazelen, bof, rubella en varicella aan. De aanwezigheid van aantoonbare antilichamen werd bepaald met behulp van een voldoende gevoelige enzymgekoppelde immuunadsorbenttechniek (ELISA) voor mazelen, bof (wild-type en vaccin-type stammen) en rubella en met behulp van gpELISA voor varicella. Na één dosis ProQuad bedroegen de vaccinresponspercentages 97,7 % voor mazelen, 96,3 % tot 98,8 % voor bof en 98,8 % voor rubella. Hoewel het seroconversiepercentage voor varicella onveranderlijk hoog was (97,9 % tot 99,8 % bij alle studies), is niet aangetoond dat de seroconversie een duidelijke correlatie met bescherming heeft. Het vaccinresponspercentage bedroeg 90,9 % (variërend van 80,8 % tot 94,5 %) voor varicella, op basis van een post-vaccinatie antilichaamtiter ≥ 5 gpELISA eenheden/ml (een antilichaamtiter waarvan is aangetoond dat het een sterke correlatie heeft met langdurige bescherming). Deze resultaten waren vergelijkbaar met de immuunresponspercentages die werden teweeggebracht bij gelijktijdige toediening van één dosis levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin, op afzonderlijke injectieplaatsen.

Beoordeling van de immunogeniciteit bij kinderen van 9 tot 12 maanden op het moment van toediening van de eerste dosis
In een klinisch onderzoek werden twee doses ProQuad toegediend (de tweede 3 maanden na de eerste) aan 1620 gezonde proefpersonen die 9 tot 12 maanden waren op het moment van toediening van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en dat na dosis 2 waren voor alle leeftijdsgroepen over het algemeen vergelijkbaar.

In de Full Analysis Set (gevaccineerde proefpersonen ongeacht hun baseline antilichaamtiter) werden na dosis 2 hoge seroprotectiepercentages bereikt van > 99 % voor bof, rubella en varicella, ongeacht de leeftijd van de gevaccineerde bij de eerste dosis. Na 2 doses bedroeg het seroprotectiepercentage tegen mazelen 98,1 % wanneer de eerste dosis werd gegeven op 11 maanden, vergeleken met 98,9 % wanneer de eerste dosis werd gegeven op 12 maanden (onderzoeksdoelstelling 'non-inferiority' behaald). Na twee doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 94,6 % wanneer de eerste dosis werd gegeven op 9 maanden, vergeleken met 98,9 % wanneer de eerste dosis werd gegeven op 12 maanden (onderzoeksdoelstelling 'non-inferiority' niet behaald).

De seroprotectiepercentages 6 weken na dosis 1 en 6 weken na dosis 2 voor mazelen, bof, rubella en varicella voor de Full Analysis Set worden weergegeven in onderstaande tabel.

Valentie (seroprotectie-niveau)	Tijdpunt	Dosis 1 op 9 maanden / Dosis 2 op 12 maanden N = 527	Dosis 1 op 11 maanden / Dosis 2 op 14 maanden N = 480	Dosis 1 op 12 maanden / Dosis 2 op 15 maanden N = 466
		Seroprotectiepercentage [95 % BI]	Seroprotectiepercentage [95 % BI]	Seroprotectiepercentage [95 % BI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	**Na dosis 1**	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94, 6% [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	**Na dosis 1**	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	**Na dosis 1**	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
Varicella (titer ≥ 5 gp ELISA-eenheden/ml)	**Na dosis 1**	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0 % [95,1; 98,4]	96,5 % [94,4; 98,0]
	Na dosis 2	100 % [99,3; 100]	100 % [99,2; 100]	100 % [99,2; 100]

De geometrisch gemiddelde titers (GMT's) na dosis 2 tegen bof, rubella en varicella waren vergelijkbaar voor alle leeftijdscategorieën, terwijl de GMT's tegen mazelen lager waren bij proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 9 maanden kregen in vergelijking met proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 11 of 12 maanden kregen.

Kinderen die een tweede dosis ProQuad ontvingen
In 2 klinische studies werd aan 1035 personen ongeveer 3 maanden na de eerste dosis een tweede dosis ProQuad toegediend. De vaccinresponspercentages bedroegen 99,4 % voor mazelen, 99,9 % voor bof, 98,3 % voor rubella en 99,4 % voor varicella (≥ 5 gpELISA eenheden/ml). De geometrische gemiddelde titers (GMT's) na een tweede dosis ProQuad vertoonden vrijwel een verdubbeling voor zowel mazelen, bof als rubella en waren ongeveer 41 keer zo hoog voor varicella (voor veiligheidsinformatie, zie rubriek 4.8).

Kinderen die 2 doses ProQuad intramusculair of subcutaan ontvingen
In een klinische studie ontvingen 405 kinderen 2 doses ProQuad, hetzij intramusculair hetzij subcutaan. Twee doses ProQuad die waren toegediend via de IM toedieningsweg waren even immunogeen als twee doses die waren toegediend via de SC toedieningsweg wat betreft het antilichaamresponspercentage en de antilichaamtiters tegen mazelen, bof, rodehond en varicella.

Kinderen die ProQuad ontvingen op een leeftijd van 4 tot 6 jaar na primaire vaccinatie met levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin
De immunogeniciteit en veiligheid van ProQuad werden beoordeeld in een klinische studie onder 799 kinderen van 4 tot 6 jaar, die ten minste één maand voor het begin van de studie levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin hadden ontvangen. Na de dosis ProQuad waren de GMTs voor mazelen, bof, rubella en varicella vergelijkbaar met de GMTs na een tweede dosis levend varicellavaccin (Oka/Merck) en het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin, die gelijktijdig op afzonderlijke injectieplaatsen werden toegediend. Bovendien waren de GMTs voor mazelen, bof en rubella vergelijkbaar met de GMTs na een tweede dosis van het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin, die gelijktijdig met placebo werd toegediend (voor veiligheidsinformatie, zie rubriek 4.8).

Werkingsduur van de immuunrespons
De aanwezigheid van antilichamen, gemeten één jaar na vaccinatie, werd beoordeeld bij een subgroep van 2108 personen die betrokken waren bij één klinische studie. De aanwezigheid van antilichamen, één jaar na vaccinatie gemeten bij ontvangers van één dosis ProQuad, bedroeg 98,9 % (1722/1741) voor mazelen, 96,7 % (1676/1733) voor bof, 99,6 % (1796/1804) voor rubella en 97,5 % (1512/1550) voor varicella (≥ 5 gpELISA eenheden/ml).

Ervaringen met het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin toonden aan dat antilichamen tegen mazelen-, bof- en rubellavirussen bij de meeste mensen nog 11 tot 13 jaar na de primaire vaccinatie waarneembaar zijn. In klinische studies waarbij gezonde personen betrokken waren die één dosis levend varicellavaccin (Oka/Merck) hadden ontvangen, waren bij de meeste personen tot 10 jaar na vaccinatie waarneembare varicella-antilichamen aanwezig.

Observationele onderzoeken naar de werkzaamheid van het varicella-vaccin op lange termijn
Gegevens van twee Amerikaanse observationele werkzaamheidsonderzoeken bevestigden dat wijdverbreide vaccinatie tegen varicella het risico op varicella met ongeveer 90 % verlaagt en dat de bescherming daartegen bij zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde personen gedurende ten minste 15 jaar behouden blijft. Deze gegevens wijzen er ook op dat vaccinatie tegen varicella het risico op herpes zoster mogelijk verlaagt bij gevaccineerde personen.

Bij het eerste onderzoek, een langetermijn prospectief cohortonderzoek, werden ongeveer 7600 kinderen die in 1995 in hun tweede levensjaar waren gevaccineerd tegen varicella, gedurende 14 jaar actief gevolgd om te schatten hoe vaak varicella en herpes zoster optraden. Over de gehele vervolgperiode was de incidentie van varicella ongeveer 10 keer lager onder gevaccineerden dan onder kinderen van dezelfde leeftijd in het pre-vaccinatietijdperk (geschatte werkzaamheid van het vaccin over de onderzoeksperiode lag tussen 73 % en 90 %). Wat herpes zoster betreft: er waren tijdens de vervolgperiode minder herpes zoster-gevallen onder de tegen varicella gevaccineerden dan werd verwacht op basis van het aantal gevallen bij kinderen van dezelfde leeftijd met varicella van het wildtype tijdens het pre-vaccinatietijdperk (relatief risico = 0,61, 95 % CI 0,43 - 0,89). Gevallen van doorbraak-varicella en -zoster waren gewoonlijk licht van aard.

Bij een tweede langetermijn waarnemingsonderzoek werden 5 cross-sectionele onderzoeken over varicella-incidentie, elk op basis van een random sample van ongeveer 8000 kinderen en adolescenten van 5 tot 19 jaar, over een periode van 15 jaar uitgevoerd, vanaf 1995 (pre-vaccinatie) tot 2009. Uit de resultaten bleek een geleidelijke afname van het aantal varicella-gevallen van in totaal 90 % tot 95 % (ongeveer 10 tot 20 keer lager) vanaf 1995 tot 2009 in alle leeftijdsgroepen, zowel bij gevaccineerde als niet-gevaccineerde kinderen en adolescenten. Bovendien werd een daling van ongeveer 90 % waargenomen (ongeveer 10 keer lager) van het aantal ziekenhuisopnames in verband met varicella in alle leeftijdsgroepen.

Observationeel postmarketingsurveillanceonderzoek over veiligheid
De veiligheid werd beoordeeld in een observationeel onderzoek met 69.237 met ProQuad gevaccineerde kinderen van 12 maanden tot 12 jaar. Een historische vergelijkingsgroep bestond uit 69.237 kinderen die gelijktijdig het door MSD gemaakte mazelen-, bof- en rubellavaccin en het Varicellavaccin (levend) (Oka/Merck) toegediend kregen. Bovenop het beoordelen van de incidentie van koortsstuipen die optraden binnen 30 dagen na de eerste dosis (zie rubriek 4.8), beoordeelde het onderzoek ook de algemene veiligheid van ProQuad in de 30 dagen na de eerste of tweede dosis. Buiten de toename van koortsstuipen na de eerste dosis, werden er geen veiligheidsproblemen na de eerste of tweede dosis vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen traditionele niet-klinische studies uitgevoerd, maar er zijn geen niet-klinische problemen die als relevant voor de klinische veiligheid worden beschouwd, buiten de gegevens die in andere gedeelten van deze Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) zijn opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Sucrose
Gehydrolyseerde gelatine
Natriumchloride
Sorbitol (E 420)
Mononatriumglutamaat
Natriumfosfaat
Natriumbicarbonaat
Kaliumfosfaat
Kaliumchloride
Medium 199 met zouten van Hanks
Minimum essentieel medium, Eagle (MEM)
Neomycine
Fenolrood
Zoutzuur (HCl) (om de pH-waarde aan te passen)
Natriumhydroxide (NaOH) (om de pH-waarde aan te passen)
Ureum

Oplosmiddel
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na reconstitutie dient het vaccin onmiddellijk te worden gebruikt. Stabiliteit tijdens gebruik is echter aangetoond gedurende 30 minuten bij bewaring tussen 20 °C en 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C).

Niet invriezen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ProQuad met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Poeder in een flacon (type I-glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een flacon (type I-glas) met stop (chloorbutylrubber) in een verpakking van 1 of 10 stuks.

ProQuad met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde injectiespuit:

Poeder in een flacon (type I-glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (type I-glas) met plunjerstop (broom- of chloorbutylrubber) en beschermdopje (styreen-butadieenrubber).

Verpakkingsgroottes van 1, 10 en 20. Zonder naalden, met 1 losse naald of met 2 losse naalden per voorgevulde spuit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere verwerking

Voor het mengen met het oplosmiddel is het vaccinpoeder een witte tot lichtgele compacte kristallijne koek. Het oplosmiddel is een doorzichtige, kleurloze vloeistof. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een doorzichtige lichtgele tot lichtroze vloeistof.

Voor het reconstitueren van het vaccin alleen het bijgeleverde oplosmiddel gebruiken, aangezien dit geen conserveringsmiddelen of andere antivirale stoffen bevat, die het vaccin zouden kunnen inactiveren.

Het is belangrijk om voor iedere persoon een aparte steriele spuit en naald te gebruiken om overdracht van infectieuze agentia van het ene individu op het andere te voorkomen.

Er moet één naald gebruikt worden voor reconstitutie en een aparte, nieuwe naald voor injectie.

ProQuad mag niet in een spuit worden gemengd met andere vaccins.

Instructies voor het reconstitueren

ProQuad met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Zuig de volledige inhoud van de flacon met oplosmiddel op in een spuit. Injecteer de gehele inhoud van de spuit in de flacon die het poeder bevat. Zachtjes schudden om volledig te laten oplossen.

Het gereconstitueerde vaccin dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Wanneer één van beide wordt waargenomen, dient de voorgevulde injectiespuit te worden afgevoerd.

Het wordt aanbevolen om het vaccin direct na reconstitutie toe te dienen, om verlies van werkzaamheid te minimaliseren. Gooi het gereconstitueerde vaccin weg als het niet binnen 30 minuten is gebruikt.

Vries het gereconstitueerde vaccin niet in.

Zuig de volledige inhoud van het gereconstitueerde vaccin van de injectieflacon op in een spuit, verwissel de naald en injecteer het volledige vaccin subcutaan of intramusculair.

ProQuad met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde injectiespuit:

Om de injectienaald te bevestigen, moet hij stevig op de tip van de spuit worden geduwd en vastgezet door te draaien.

Injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit met oplosmiddel in de flacon met het poeder. Voorzichtig schudden om het geheel volledig op te lossen.

Het gereconstitueerde vaccin dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Wanneer één van beide wordt waargenomen, dient de voorgevulde injectiespuit te worden afgevoerd.

Het wordt aanbevolen om het vaccin direct na reconstitutie toe te dienen, om verlies van werkzaamheid te minimaliseren. Gooi het gereconstitueerde vaccin weg als het niet binnen 30 minuten is gebruikt.

Vries het gereconstitueerde vaccin niet in.

Zuig de volledige inhoud van het gereconstitueerde vaccin van de injectieflacon op in een spuit, verwissel de naald en injecteer het volledige vaccin subcutaan of intramusculair.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 april 2006
Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.
1