

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ProQuad prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi  
ProQuad prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi v předplněné injekční stříkačce

Očkovací látka proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím (živá)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje jedna dávka (0,5 ml):

Virus morbillorum <sup>1</sup> vivum attenuatum (kmen Enders' Edmonston)	ne méně než 3,00 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> *
Virus parotitidis <sup>1</sup> vivum attenuatum (kmen Jeryl Lynn™ (Level B))	ne méně než 4,30 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> *
Virus rubellae <sup>2</sup> vivum attenuatum (kmen Wistar RA 27/3)	ne méně než 3,00 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> *
Virus varicellae <sup>3</sup> vivum attenuatum (kmen Oka/Merck)	ne méně než 3,99 log <sub>10</sub> PFU**

\* 50 % infekční dávka buněčné kultury

\*\* plaky–tvořící jednotky

(<sup>1</sup>) Vyrobeno na buňkách kuřecích embryí.

(<sup>2</sup>) Vyrobeno na lidských diploidních plicních (WI–38) fibroblastech.

(<sup>3</sup>) Vyrobeno na lidských diploidních (MRC–5) buňkách.

Očkovací látka může obsahovat stopy rekombinantního lidského albuminu (rHA).

Očkovací látka obsahuje stopová množství neomycinu. Viz bod 4.3.

### Pomocné látky se známým účinkem

Očkovací látka obsahuje 16 mg sorbitolu. Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi.

Před rekonstitucí je prášek bílý až nažloutlý kompaktní krystalický koláč a rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ProQuad je indikován k současnému očkování proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím u jedinců ve věku od 12 měsíců.

Přípravek ProQuad lze za zvláštních podmínek podávat jedincům od 9 měsíců věku (např. s cílem dodržet národní očkovací schémata, při propuknutí epidemie nebo při cestě do oblastí s vysokou prevalencí spalniček; viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Přípravek ProQuad se musí používat v souladu s oficiálními doporučeními.

- Jedinci ve věku 12 měsíců a starší  
Jedinci ve věku od 12 měsíců mají dostat k zajištění optimální ochrany před planými neštovicemi dvě dávky přípravku ProQuad nebo jednu dávku přípravku ProQuad následovanou druhou dávkou monovalentní očkovací látky proti planým neštovicím (viz bod 5.1). Mezi první a druhou dávkou každé živé virové oslabené očkovací látky musí uplynout alespoň jeden měsíc. Doporučuje se aplikovat druhou dávku během tří měsíců následujících po první dávce.
- Jedinci ve věku mezi 9 a 12 měsíci  
Údaje o imunogenitě a bezpečnosti prokazují, že přípravek ProQuad lze podávat jedincům ve věku mezi 9 a 12 měsíci, a to za zvláštních okolností (např. v souladu s oficiálními doporučeními nebo pokud se má za to, že časná ochrana je nutná). V takových případech musí jedinci dostat druhou dávku přípravku ProQuad, která se podá s odstupem nejméně 3 měsíců, aby se zajistila optimální ochrana proti spalničkám a planým neštovicím (viz body 4.4 a 5.1).
- Jedinci mladší než 9 měsíců  
Přípravek ProQuad není pro tuto podskupinu pediatrické populace indikován. Bezpečnost a účinnost přípravku ProQuad u dětí mladších 9 měsíců nebyla stanovena.

Přípravek ProQuad lze použít jako druhou dávku u jedinců, kteří předtím dostali očkovací látku proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a očkovací látku proti planým neštovicím.

### Způsob podání

Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulárně (i.m.) nebo subkutánně (s.c.).

Preferovaným injekčním místem je anterolaterální oblast stehna u mladších dětí a oblast deltoideu u starších dětí, dospívajících a dospělých.

U pacientů s trombocytopenií nebo jakoukoliv poruchou srážlivosti má být očkovací látka aplikována subkutánně.

Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním jsou uvedena v bodě 6.6.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

**Očkovací látka se za žádných okolností nemá podávat intravaskulárně.**

## 4.3 Kontraindikace

Anamnéza hypersenzitivity na kteroukoliv očkovací látku proti planým neštovicím nebo na očkovací látku proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám, na kteroukoliv pomocnou látku nebo na neomycin, který se může vyskytovat ve stopových zbytkových množstvích (viz body 2, 4.4 a 6.1).

Krevní dyskrázie, leukemie, lymfomy jakéhokoliv typu nebo jiné maligní novotvary ovlivňující hematopoetický a lymfatický systém.

Současná imunosupresivní léčba (včetně podávání vysokých dávek kortikosteroidů) (viz bod 4.8). U jedinců léčených místní aplikací kortikosteroidů nebo parenterální aplikací kortikosteroidů v nízkých dávkách (např. jako profylaxe astmatu nebo jako substituční léčba) není přípravek ProQuad kontraindikován.

Závažná humorální nebo buněčná (primární nebo získaná) imunodeficience, např. závažná kombinovaná imunodeficience, agamaglobulinemie a AIDS nebo symptomatická infekce HIV nebo věkově specifické procento CD4+ T-lymfocytů u dětí mladších než 12 měsíců: CD4+ <25 %; u dětí mezi 12 a 35 měsíci: CD4+ <20 %; u dětí mezi 36 a 59 měsíci: CD4+ <15 % (viz body 4.4 a 4.8).

U těžce imunokompromitovaných jedinců, jimž byla nedopatřením aplikována očkovací látka obsahující virus spalniček byla popsána spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (measles inclusion body encephalitis), pneumonitida a fatální průběh jako přímý důsledek diseminované infekce virem spalniček z očkovací látky.

Rodinná anamnéza vrozené nebo dědičné imunodeficience, pokud není prokázána imunokompetence potenciálního příjemce očkovací látky.

Aktivní neléčená tuberkulóza. U dětí léčených na tuberkulózu nedošlo po imunizaci očkovací látkou obsahující živý virus spalniček k exacerbaci choroby. O účinku očkovacích látek obsahujících virus spalniček na děti s neléčenou tuberkulózou nebyly dosud hlášeny žádné studie.

Očkování musí být odloženo během jakéhokoliv onemocnění s horečkou > 38,5 °C.

Těhotenství. Dále je nutno v době 1 měsíce po očkování zamezit otěhotnění (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci očkovací látky musí být vždy snadno dostupná odpovídající farmakologická léčba a dohled.

Kromě toho se očkovací látky s živými viry spalniček a s živými viry příušnic připravují v kultuře buněk kuřecích zárodků. U osob s anamnézou anafylaktických, anafylaktoidních nebo jiných okamžitých reakcí (např. kopřivka, otoky úst a hrdla, obtížné dýchání, hypotenze nebo šok) po požití vajec může existovat zvýšené riziko okamžitých reakcí přecitlivělosti. V takových případech je nutno před očkováním pečlivě zvážit poměr možného rizika a léčebného přínosu.

Aplikace přípravku ProQuad osobám s osobní nebo rodinnou anamnézou křečí nebo s anamnézou poranění mozku si vyžaduje značnou opatrnost. Lékař musí být připraven na zvýšení teploty, k němuž dochází po očkování (viz bod 4.8).

Jedinci mladší než 12 měsíců, kteří jsou během propuknutí epidemie spalniček nebo z jiných důvodů očkováni očkovací látkou obsahující spalničky, nemusí na očkování reagovat kvůli přítomnosti cirkulujících protilátek mateřského původu a/nebo nezralosti imunitního systému (viz body 4.2 a 5.1).

Očkovací látka obsahuje jako pomocnou látku 16 mg sorbitolu. Pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy se nesmí tato očkovací látka podat.

Po dobu 6 týdnů po aplikaci přípravku ProQuad se musí očkované osoby vyvarovat užívání salicylátů, protože po užívání salicylátů během infekce divokým virem planých neštovic byl popsán rozvoj Reyova syndromu.

Očkování přípravkem ProQuad nemusí zajistit ochranu všech očkovaných jedinců.

#### **Přenos**

U většiny vnímavých jedinců docházelo 7 až 28 dní po očkování k vylučování malých množství živého oslabeného viru zarděnek z nosu nebo hrdla. Neexistují žádné potvrzené důkazy o tom, že by se tento virus přenášel na vnímavé osoby, které jsou ve styku s očkovanými jedinci. Přenos těsným osobním kontaktem, i když se uznává jako teoretická možnost, se proto nepovažuje za významné riziko; byl však zaznamenán přenos viru zarděnek z očkovací látky na kojence mateřským mlékem bez důkazu klinických projevů onemocnění (viz bod 4.6).

Neobjevily se žádné zprávy o přenosu více oslabeného kmene Enders' Edmonston viru spalniček ani kmene Jeryl Lynn™ viru příušnic z očkovanych osob na vnímavé jedince, kteří s těmito osobami přišli do styku.

Zkušenosti po uvedení živé očkovací látky proti planým neštovicím (Varicella Vaccine live, Oka/Merck) na trh naznačují, že vzácně může dojít k přenosu viru očkovací látky proti planým neštovicím ze zdravých očkovanych jedinců (u nichž dojde nebo nedojde k rozvoji vyrážky podobné planým neštovicím) na osoby vnímavé vůči planým neštovicím, právě tak jako u vysoce rizikových jedinců vnímavých vůči planým neštovicím (viz bod 4.8).

Mezi vysoce rizikové jedince vnímavé vůči planým neštovicím patří:

- imunokompromitovaní jedinci (viz bod 4.3),
- těhotné ženy bez doložené pozitivní anamnézy planých neštovic (varicella) nebo laboratorního důkazu prodělané infekce,
- novorozenci matek bez doložené pozitivní anamnézy planých neštovic nebo laboratorního důkazu prodělané infekce.

Po dobu až 6 týdnů po očkování se musí očkované osoby co nejvíce snažit vyvarovat těsného kontaktu s vysoce rizikovými jedinci vnímavými vůči planým neštovicím. V situacích, kdy je kontakt s vysoce rizikovými jedinci vnímavými vůči planým neštovicím nevyhnutelný, je nutno zvážit možné nebezpečí přenosu viru očkovací látky proti planým neštovicím ve srovnání s rizikem získání a přenosu viru planých neštovic divokého typu.

#### Trombocytopenie

U pacientů s trombocytopenií nebo jakoukoliv poruchou srážlivosti má být očkovací látka aplikována subkutánně, protože u těchto pacientů může po intramuskulárním podání dojít ke krvácení.

V klinických hodnoceních nebyly hlášeny žádné případy vzniku nebo zhoršení trombocytopenie u jedinců očkovanych přípravkem ProQuad. Po uvedení přípravku na trh byly po základním očkování přípravkem ProQuad hlášeny případy trombocytopenie. Případy trombocytopenie byly navíc hlášeny po základním očkování nebo po přeočkování očkovací látkou proti spalničkám, očkovací látkou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a očkovací látkou proti planým neštovicím. Zkušenosti s očkovací látkou obsahující živé viry spalniček, příušnic a zarděnek po jejím uvedení na trh ukazují, že u jedinců s trombocytopenií může po očkování dojít k jejímu zhoršení. Navíc u jedinců, u nichž došlo po první dávce očkovací látky obsahující živé viry spalniček, příušnic a zarděnek k rozvoji trombocytopenie, může při opakovaných dávkách opět dojít k rozvoji trombocytopenie. Ke zjištění nutnosti podání dalších případných dávek očkovací látky lze zjistit sérologický stav jedince. V takových případech je třeba před dalším očkováním přípravkem ProQuad pečlivě stanovit poměr případného rizika a přínosu (viz bod 4.8).

#### Febrilní křeče

Během 5 až 12 dní po podání první dávky kvadrivalentní očkovací látky proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím dětem bylo v porovnání se současným podáním očkovacích látek proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím pozorováno zvýšené riziko febrilních křečí (viz body 4.8 a 5.1).

#### Jiné

Očkování lze zvážit u pacientů s vybranými deficitem imunity, kde přínosy převáží nad riziky (asymptomatické pacienti s HIV, deficiencie podtřídy IgG, vrozená neutropenie, chronická granulomatózní choroba a choroby z deficiencie komplementu).

Pacienti s oslabenou imunitou, u kterých není toto očkování kontraindikováno (viz bod 4.3), nemusí reagovat tak dobře, jako pacienti s neoslabenou imunitou; proto někteří z těchto pacientů mohou spalničkami, příušnicemi, zarděnkami nebo planými neštovicemi navzdory řádnému podání očkovací látky při kontaktu onemocnět. Tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat s ohledem na příznaky spalniček, parotitidy, zarděnek a planých neštovic.

#### Profylaxe po expozici

K dispozici nejsou žádné klinické údaje ohledně aplikace přípravku ProQuad po expozici spalničkám, příušnicím, zarděnkám nebo planým neštovicím. Byla však prokázána postexpoziční profylaxe proti planým neštovicím očkovací látkou Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a proti spalničkám očkovacími látkami obsahujícími virus spalniček, vyráběnými společností Merck & Co., Inc.

Interference s laboratorními testy: viz bod 4.5.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Mezi aplikací očkovací látky obsahující živý virus a přípravku ProQuad musí uplynout minimálně jeden měsíc.

Po dobu 6 týdnů po aplikaci přípravku ProQuad se musí očkované osoby vyvarovat užívání salicylátů (viz bod 4.4).

Současně s přípravkem ProQuad nepodávejte imunoglobulin (IG) ani varicella zoster imunoglobulin (VZIG).

Podávání imunoglobulinů současně s přípravkem ProQuad může negativně ovlivnit očekávanou imunitní odpověď. Po transfuzi krve nebo plazmy, nebo po podání imunoglobulinů (IG) je nutno očkování odložit alespoň o 3 měsíce. Vhodný doporučený odstup mezi transfuzí nebo podáním IG a očkováním se však liší podle typu transfuze nebo indikace a dávky IG (např. 5 měsíců pro VZIG).

Podání krevních produktů obsahujících protilátky proti viru varicella zoster, včetně VZIG nebo jiných přípravků s imunoglobulinem, do jednoho měsíce po dávce přípravku ProQuad může snížit imunitní odpověď na očkovací látku, a snížit tak účinnost ochrany. Proto, pokud to není nezbytně nutné, je třeba vyvarovat se aplikace kteréhokoli z uvedených přípravků do 1 měsíce po dávce přípravku ProQuad.

Objevily se zprávy, že samostatné podání očkovacích látek obsahujících živé oslabené viry spalniček, příušnic a zarděnek může vést k dočasnému snížení citlivosti kůže na tuberkulin. Proto, pokud je nutno tuberkulinový test provést, je třeba učinit tak kdykoli před imunizací přípravkem ProQuad, současně s ní, nebo minimálně 4 až 6 týdnů po imunizaci.

#### Současné podávání s dalšími očkovacími látkami:

Klinické studie ukázaly, že se přípravek ProQuad může podávat současně (avšak do jiného injekčního místa) s přípravkem Prevenar a/nebo očkovací látkou proti hepatitidě A nebo s monovalentními nebo kombinovanými očkovacími látkami složenými z difterie, tetanu, acelulární pertuse, *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivované poliomyelitidy nebo antigenu hepatitidy B. Tyto klinické studie prokázaly, že imunitní odpověď nebyla ovlivněna. Bezpečnostní profily podaných očkovacích látek byly srovnatelné (viz bod 4.8).

Neexistují dostatečné údaje podporující podávání přípravku ProQuad s jakýmkoli jinými očkovacími látkami.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Těhotné ženy nesmějí být přípravkem ProQuad očkovány.

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie s přípravkem ProQuad. Není známo, zda podání přípravku ProQuad těhotné ženě může poškodit plod nebo ovlivnit reprodukční schopnost.

1 měsíc po očkování je nutno se vyhnout otěhotnění. Ženy, které hodlají otěhotnět, musí být poučeny, aby otěhotnění odložily na později.

## Kojení

Studie ukázaly, že kojící ženy po porodu očkované očkovačím látkou s živým oslabeným virem zarděnek mohou vylučovat virus do lidského mateřského mléka a přenést jej na kojence. Žádný z kojenců se sérologicky potvrzenou infekcí zarděnkami netrpěl symptomatickým onemocněním. Neexistují důkazy o vylučování viru planých neštovic z očkovačím látky do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se virus očkovačím látky proti spalničkám nebo příušnicím vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto je třeba při rozhodování o aplikaci přípravku ProQuad kojící ženě postupovat opatrně.

## Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem ProQuad provedeny. Přípravek ProQuad nebyl s ohledem na potenciál k snižování fertility hodnocen.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Předpokládá se, že přípravek ProQuad nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### a. Souhrn bezpečnostního profilu

V 5 klinických studiích byl přípravek ProQuad podána bez dalších jiných očkovačím látek 6 038 dětem ve věku 12 až 23 měsíců. Děti účastníci se těchto studií dostaly buď současnou formulaci stabilní v chladničce nebo předchozí formulaci přípravku ProQuad. Děti účastníci se této studie byly sledovány po dobu 6 týdnů po očkování. Bezpečnostní profily po jediné dávce byly u těchto dvou formulací srovnatelné. Jedinými nežádoucími systémovými reakcemi v souvislosti s očkováním, uváděnými významně častěji u jedinců, kterým byla podána předchozí formulace přípravku ProQuad v porovnání s jedinci, kterým byla podána očkovačím látka proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyrobená firmou Merck & Co., Inc. a očkovačím látka Varicella Vaccine live (Oka/Merck), byly horečka ( $\geq 39,4$  °C ekvivalentu rektální teploty nebo abnormální teploty) a vyrážka připomínající spalničky. Jak horečka, tak vyrážka připomínající spalničky se obvykle objevily během 5 až 12 dní po očkování, trvaly krátce a nezanechaly dlouhodobé následky. Bolest/citlivost/pobolívání v místě aplikace injekce byly u jedinců očkovačím přípravkem ProQuad hlášeny statisticky významně méně často.

Jediným nežádoucím účinkem spojeným s místem podání očkovačím látky, který byl mezi příjemci přípravku ProQuad častější než mezi příjemci očkovačím látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovačím látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběným společností Merck & Co., Inc. byla vyrážka v místě podání injekce.

Po podávání samotného přípravku ProQuad v 7 klinických hodnoceních byly pozorované četnosti výskytu horečky ( $\geq 39,4$  °C ekvivalentu rektální teploty) v rozmezí od 10,1 do 39,4 %. Pro porovnání, po podání přípravku ProQuad současně s přípravkem Prevenar a/nebo očkovačím látkou proti hepatitidě A ve 3 klinických hodnoceních byly pozorované četnosti výskytu hlášené horečky ( $\geq 39,4$  °C ekvivalentu rektální teploty) v rozmezí od 15,2 do 27,2 %.

V klinickém hodnocení přípravku ProQuad podávaného současně s očkovačím látkou Infanrix Hexa byly četnosti výskytu horečky ( $\geq 38,0$  °C ekvivalentu rektální teploty) 69,3 % po současném podání, 61,1 % po podání přípravku ProQuad samotného a 57,3 % po podání očkovačím látky Infanrix Hexa samotné; četnosti výskytu horečky ( $\geq 39,4$  °C ekvivalentu rektální teploty) byly 22,6 % po současném podání, 20,5 % po podání přípravku ProQuad samotného a 15,9 % po podání očkovačím látky Infanrix Hexa samotné.

Celkový bezpečnostní profil přípravku ProQuad byl srovnatelný, ať již byla podán v kombinaci nebo samotný.

#### Děti, jimž byla aplikována druhá dávka přípravku ProQuad

V osmi klinických hodnoceních byly celkové četnosti výskytu nežádoucích účinků po druhé dávce přípravku ProQuad obecně podobné nebo nižší než po první dávce. Ve třech z těchto studií byly po druhé dávce četnosti zarudnutí a otoku v místě injekce statisticky významně vyšší než po dávce první; nicméně ve zbývajících pěti studiích byly četnosti výskytu každé z těchto reakcí po první a druhé dávce podobné. Výskyt horečky byl ve všech osmi studiích po druhé dávce nižší než po první dávce.

#### Děti, jimž byl přípravek ProQuad aplikován intramuskulárně

Celkové bezpečnostní profily u intramuskulárního i subkutánního podání byly porovnatelné, avšak ve skupině s intramuskulárním podáním bylo méně pacientů s nežádoucími účinky v místě injekce po každé z dávek (popis studie viz bod 5.1).

#### Děti, jimž byl aplikován přípravek ProQuad ve věku 4 až 6 let včetně po základní imunizaci očkovací látkou Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látkou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběnou společností Merck & Co., Inc.

Výskyt a druh nežádoucích účinků pozorovaných v hodnocené skupině, jíž byl aplikován přípravek ProQuad, se obecně podobaly výskytu a druhu nežádoucích účinků, pozorovaným ve skupině s aplikací očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc. (popis studie, viz bod 5.1).

U jedinců ve věku od 2 let, kteří předtím nebyli očkovaní očkovacími látkami proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím, nebyly provedeny žádné zvláštní studie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při používání přípravku ProQuad byly: reakce v místě injekce, včetně bolesti/citlivosti/pobolívání, zarudnutí, otoku nebo tvorby modřin; horečka ( $\geq 39,4$  °C ekvivalentu rektální teploty); podrážděnost; vyrážka (včetně vyrážky připomínající spalničky, vyrážky připomínající plané neštovice a vyrážky v místě injekce); infekce horních dýchacích cest; zvracení a průjem.

#### b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U jedinců, jimž byla aplikována jediná dávka přípravku ProQuad, hlásili zkoušející jako účinky související očkovaním následující nežádoucí účinky. Klinické studie se zaměřily na několik nežádoucích účinků, které jsou označeny symbolem (†). Navíc po uvedení přípravku ProQuad na trh a/nebo v klinických studiích a používání po uvedení na trh očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc., monovalentních komponentních očkovacích látek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběných společností Merck & Co., Inc., nebo očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) byly hlášeny další nežádoucí účinky. Četnost těchto nežádoucích účinků je kvalifikována jako „není známo“, když četnost nemohla být určena na základě dostupných údajů.

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky	Četnost
<b>Infekce a infestace</b>	
infekce horních cest dýchacích	Časté
ušní infekce, gastroenteritida, nazofaryngitida, otitis media, faryngitida, rozeola, virová infekce, virový exantém	Méně časté
bronchiolitida, kandidový plenkový exantém, kandidóza, celulitida, infekční krup, virová gastroenteritida, nemoc rukou, nohou a úst, chřipka, pseudokrup, infekce dýchacích cest, kožní infekce, tonsilitida, plané neštovice <sup>†</sup> , virová konjunktivitida	Vzácné
aseptická meningitida <sup>*</sup> atypické spalničky, epididymitida, Herpes zoster <sup>*</sup> , infekce, chřipka, spalničky, orchitida, parotitida	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
leukocytóza, lymfadenopatie	Vzácné
lymfadenitida, regionální lymfadenopatie, trombocytopenie	Není známo
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
hypersenzitivita	Vzácné
anafylaktoidní reakce, anafylaxe a související jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém, anafylaxe u jedinců s alergickými reakcemi v anamnéze nebo bez nich	Není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
anorexie, pokles chuti k jídlu	Méně časté
dehydratace	Vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
podrážděnost	Časté
pláč, nespavost, poruchy spánku	Méně časté
agitovanost, apatie, citová závislost, emoční změny, nervozita, neklid	Vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
febrilní křeče <sup>*</sup> , ospalost	Méně časté
ataxie, křeče, bolest hlavy, pronikavý pláč, hyperkineze, hypersomnie, letargie, tremor	Vzácné
afebrilní křeče nebo záchvaty, Bellova obrna, cerebrovaskulární příhoda, závrať, abnormální sny, encefalitida <sup>*</sup> , encefalopatie <sup>*</sup> , Guillain-Barrého syndrom, spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (viz bod 4.3), oční obrny, parestezie, polyneuritida, polyneuropatie, subakutní sklerotizující panencefalitida <sup>*</sup> , synkopa, transversní myelitida, třes	Není známo
<b>Poruchy oka</b>	
konjunktivitida, výtok z oka, zánět očních víček, iritace oka, otok oka, oční hyperemie, slzení, zrakový diskomfort	Vzácné
edém očních víček, podráždění, zánět očního nervu, retinitida, retrobulbární neuritida	Není známo
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
bolest ucha	Vzácné
nervová hluchota	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>	
zarudnutí, bledost	Vzácné
extravazace	Není známo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
kašel, nazální kongesce, městnání v dýchacích cestách, výtok z nosu	Méně časté
astma, plicní městnání, poruchy funkce dutin, kýchání, sípání	Vzácné
bronchiální spasmus, bronchitida, epistaxe, pneumonitida (viz bod 4.3), pneumonie, plicní kongesce, rhinitida, sinusitida, bolest v krku	Není známo



Nežádoucí účinky	Četnost
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
průjem, zvracení	Časté
bolest horní poloviny břicha, abnormální stolice, zácpa, flatulence, nauzea, zvýšená tvorba slin, stomatitida, prořezávání prvních zubů	Vzácné
bolest břicha, hematochezie, vředy v ústech	Není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
vyrážka připomínající spalničky <sup>†</sup> , vyrážka, vyrážka připomínající plané neštovice <sup>†</sup>	Časté
dermatitida (včetně kontaktní, atopické a plenkové vyrážky), vyrážka z tepla, vyrážka připomínající zarděnky <sup>†</sup> , kopřivka, virový exantém, ekzém, erytém	Méně časté
akné, studeně vlhká kůže, exfoliativní dermatitida, léková vyrážka, exantém, Henoch–Schönleinova purpura, livedo reticularis, papulární vyrážka, svědění, vyblednutí kůže, kožní léze, zosteriformní vyrážka	Vzácné
erythema multiforme, herpes simplex, impetigo, pannikulitida, purpura, indurace kůže, Stevens–Johnsonův syndrom, spálenina od slunce	Není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
bolest paže, muskuloskeletální ztuhlost	Vzácné
artritida a/nebo artralgie (obvykle přechodná a vzácně chronická) <sup>*</sup> , bolest svalů a kostí, myalgie, bolest kyčelního kloubu, nohou nebo zátylku, otok	Není známo
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
horečka <sup>†</sup> , erytém <sup>†</sup> nebo bolest/citlivost/pobolívání <sup>†</sup> v místě aplikace injekce	Velmi časté
ekchymóza nebo otoky <sup>†</sup> v místě injekce, vyrážka v místě injekce <sup>†</sup>	Časté
astenie/únava, krvácení v místě injekce, indurace nebo pocit tepla v místě injekce, rezistence v místě injekce, malátnost	Méně časté
onemocnění podobající se chřipce, deskvamace v místě injekce, změna zbarvení v místě injekce, pruritus v místě injekce, nespecifická vyrážka v místě injekce, reakce v místě injekce, jizva v místě injekce, hypertermie, bolest, bolest/citlivost/pobolívání	Vzácné
potíže v místě injekce (krátkodobé pálení a/nebo píchání, ekzém, edém/otok, kopřivce podobná vyrážka, hematom, indurace, boule, puchýřky, podlitiny a zarudnutí), zánět, abnormality na rtech, papillitida, zhrubnutí/suchost, ztuhlost, trauma, vyrážka podobná planým neštovicím, krvácení v místě vpichu, pocit tepla, teplo na dotyk	Není známo
<b>Vyšetření</b>	
pokles tělesné hmotnosti	Vzácné
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
kontuze, nejedovaté kousnutí/píchnutí	Vzácné
<b>Sociální okolnosti</b>	
negativní ovlivnění každodenních činností	Vzácné

<sup>†</sup> Po registraci živé očkovací látky proti planým neštovicím (Oka/Merck) byly pozorovány plané neštovice způsobené kmenem použitým v očkovací látce.

<sup>\*</sup> Viz bod c

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Aseptická meningitida

Po očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly hlášeny případy aseptické meningitidy. I když byla prokázána příčinná souvislost mezi jinými kmeny očkovací látky proti příušnicím a aseptickou meningitidou, žádný důkaz souvislosti mezi očkovací látkou proti příušnicím Jeryl Lynn<sup>TM</sup> a aseptickou meningitidou neexistuje.

#### Febrilní křeče

U dětí, jimž byl aplikován přípravek ProQuad, byly hlášeny febrilní křeče. V souladu s údaji z klinických studií ohledně časového výskytu horečky a vyrážky podobné spalničkám, odhalila

poregistrační observační studie provedená na dětech ve věku 12 až 60 měsíců, že v porovnání se současným podáním očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné firmou Merck & Co., Inc. a očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) (N = 31 298) došlo během 5 až 12 dní po podání první dávky přípravku ProQuad (N = 31 298) k přibližně dvojnásobnému zvýšení rizika febrilních křečí (0,7 na 1 000 proti 0,32 na 1 000 dětí). Tato data poukazují na další jeden případ febrilních křečí na 2 600 dětí očkovaných přípravkem ProQuad v porovnání s odděleným podáním očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné firmou Merck & Co., Inc. a očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck). Tato data byla potvrzena poregistrační observační studií sponzorovanou americkou institucí Centers for Disease Control and Prevention. Do 30 dní po očkování nebyl vzestup febrilních křečí pozorován (viz bod 5.1).

#### Encefalitida a encefalopatie

U těžce imunokompromitovaných jedinců nedopatřením očkovaných očkovací látkou obsahující spalničky byla hlášena spalničková encefalitida s inkluzními tělísky, pneumonitida a fatální vyústění jako přímý důsledek diseminované infekce virem spalniček obsaženým v očkovací látce (viz bod 4.3); diseminovaná infekce virem příušnic a zarděnek obsaženými v očkovací látce byla také hlášena.

#### Subakutní sklerotizující panencefalitida

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že očkovací látka proti spalničkám může způsobit subakutní sklerotizující panencefalitidu. Existují hlášení subakutní sklerotizující panencefalitidy u dětí, které neměly v anamnéze infekci divokým typem spalniček, ale které byly očkovány očkovací látkou proti spalničkám. Některé z těchto případů mohly být důsledkem nerozpoznaných spalniček v prvním roce života nebo případně očkování proti spalničkám. Výsledky retrospektivní studie s kontrolovanými případy provedené US Centers for Disease Control and Prevention ukazují, že celkový účinek očkovací látky proti spalničkám chránil před subakutní sklerotizující panencefalitidou, přičemž riziko subakutní sklerotizující panencefalitidy bylo z podstaty přítomno.

#### Artralgie a/nebo artritida

Artralgie a/nebo artritida (obvykle přechodná a vzácně chronická) a polyneuritida jsou rysy infekce způsobené divokým typem zarděnek, přičemž jejich četnost a závažnost se mění s věkem a podle pohlaví, přičemž je nejvyšší u dospělých žen a nejnižší u dětí před pubertou. Po očkování dětí jsou reakce v kloubech obvykle méně časté (0 až 3 %) a krátce trvající. U žen je incidence artritidy a artralgie obecně vyšší než u dětí (12 až 20 %), přičemž reakce mají sklon být výraznější a dlouhodobější. Symptomy mohou přetrvávat měsíce nebo ve vzácných případech roky. U dospívajících dívek se reakce zdají být, pokud jde o incidenci, někde mezi dětmi a dospělými ženami. Dokonce i u starších žen (35 až 45 let) jsou tyto reakce obecně dobře snášeny a vzácně narušují normální aktivity.

#### Chronická artritida

S divokým typem infekce zarděnek je spojována chronická artritida, přičemž je dávana do souvislosti s přetrvávajícím virem a/nebo virovým antigenem izolovaným z tělesných tkání. U očkovaných jedinců se chronické kloubní symptomy vyvinuly jen vzácně.

#### Případy herpes zoster v klinických studiích

V jedné klinické studii byly popsány 2 případy herpes zoster u 2 108 zdravých jedinců ve věku 12 až 23 měsíců, jimž byla aplikována jedna dávka přípravku ProQuad a byli sledováni po dobu 1 roku. Oba případy nebyly nijak pozoruhodné a nebyly hlášeny žádné následky.

Údaje z aktivního sledování dětí očkovaných očkovací látkou Varicella Vaccine live (Oka/Merck), které byly po očkování sledovány 14 let, prokázaly, že v porovnání s dětmi, které prodělaly v období před zavedením očkování plané neštovice divokého typu, nedochází ke zvýšení četnosti výskytu herpes zoster. Údaje z tohoto sledování ve skutečnosti naznačují, že u dětí očkovaných proti planým neštovicím může být nižší riziko herpes zoster. Dlouhodobý účinek očkování očkovací látkou proti planým neštovicím na výskyt herpes zoster není však v současné době znám. V současné době nejsou dostupné žádné dlouhodobé údaje pro přípravek ProQuad (viz bod 5.1).

## Přenos

Na základě ojedinělých případů, hlášených z peregistračního sledování očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) se dovozuje možnost, že virus očkovací látky planých neštovic může být vzácně přenesen na osoby, které jsou ve styku s příjemcem přípravku ProQuad, u nichž se vyvine či nevyvine vyrážka podobná planým neštovicím (viz bod 4.4).

## d. Ostatní speciální populace

### Imunokompromitovaní jedinci (viz bod 4.3)

U imunokompromitovaných jedinců byla po uvedení na trh hlášena nekrotizující retinitida.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Případy předávkování nebyly hlášeny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, virová vakcína, ATC kód: J07BD54.

#### Účinnost

Formální studie s cílem zhodnotit účinnost přípravku ProQuad nebyly provedeny. Účinnost očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběných společností Merck & Co., Inc. však byla prokázána v mnoha studiích.

Účinnost složek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám přípravku ProQuad byla již dříve doložena v řadě dvojité zaslepených kontrolovaných terénních studií s monovalentními očkovacími látkami, vyráběnými společností Merck & Co., Inc., které prokázaly vysoký stupeň ochranné účinnosti. V těchto studiích se sérokonverze v reakci na očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám rovnala ochraně před těmito onemocněními. Přípravek ProQuad vyvolává odpovědi protilátek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, podobné odpovědím pozorovaným po očkování očkovací látkou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběnou společností Merck & Co., Inc.

Celosvětově bylo zatím distribuováno přes 518 miliónů dávek očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, kterou vyrábí společnost Merck & Co., Inc. (v letech 1978 až 2007). Široké použití dvoudávkového režimu očkování v USA a v zemích jako například Finsko a Švédsko vedlo k více než 99% snížení výskytu každého ze tří uvedených onemocnění.

V kombinovaných klinických studiích jedné dávky očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) aplikované zdravým dětem se účinnost ochrany vůči všem stupňům závažnosti planých neštovic pohybovala v rozmezí od 81 % do 100 %. Ve velké studii typu "case-control" dosáhla odhadnutá účinnost u všech forem planých neštovic 85 % a 97 % u středně těžkého a těžkého onemocnění.

Ve studii srovnávající jednu dávku (N = 1 114) se dvěma dávkami (N = 1 102) očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) dosáhla odhadovaná účinnost očkovací látky vůči všem stupňům závažnosti planých neštovic po desetiletém sledovacím období 94 % pro 1 dávku a 98 % pro 2 dávky (p < 0,001). Za desetileté sledovací období dosáhl kumulativní výskyt planých neštovic 7,5 % po 1 dávce a 2,2 % po 2 dávkách. Závažnost většiny hlášených případů planých neštovic u očkováných jedinců po 1 nebo 2 dávkách očkovací látky byla mírná.

Ukázalo se, že odpověď protilátek proti viru planých neštovic  $\geq 5$  gpELISA j./ml v glykoproteinové enzymové imunanalýze (enzyme-linked immunosorbent assay) (gpELISA, vysoce citlivé analýze, která není komerčně dostupná) těsně koreluje s dlouhodobou ochranou. Klinické studie prokázaly, že imunizace přípravkem ProQuad zajišťuje odpovědi protilátek proti viru planých neštovic ve výši  $\geq 5$  gpELISA j./ml, což jsou hodnoty podobné hodnotám dosahovaným po očkování očkovací látkou Varicella Vaccine live (Oka/Merck).

### Imunogenita

Imunogenita byla hodnocena u dětí ve věku od 12 do 23 měsíců včetně s negativní klinickou anamnézou spalniček, příušnic, zarděnek a planých neštovic, které se zúčastnily pěti randomizovaných klinických studií. Ukázalo se, že šest týdnů po jediné dávce očkovací látky je imunogenita nyníjší, za chladna stabilní formy očkovací látky podobná imunogenitě dřívější formy přípravku ProQuad. Imunogenita po jediné dávce dřívější formy přípravku ProQuad byla podobná jako imunogenita po jediné dávce jednotlivých složek očkovacích látek (Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc.) v současné době rutinně používaných při očkování v některých zemích.

Klinické studie zahrnující 6 987 jedinců, jimž byl aplikován přípravek ProQuad, prokázaly zjistitelné imunitní odpovědi vůči spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím u vysokého procenta jedinců. Přítomnost zjistitelných protilátek byla hodnocena dostatečně citlivou enzymovou imunanalýzou (enzyme-linked immunosorbent assay) (ELISA) pro spalničky, příušnice (kmeny divokého typu i kmeny obsažené v očkovací látce) a zarděnky, a technikou gpELISA v případě planých neštovic. Po jediné dávce přípravku ProQuad dosáhla odpověď na očkování 97,7 % u spalniček, 96,3 % až 98,8 % u příušnic a 98,8 % u zarděnek. I když byla míra sérokonverze u zarděnek jednotně vysoká (97,9 % až 99,8 % ve všech studiích), neprokázala se těsná korelace sérokonverze s ochranou. Odpověď na očkování dosáhla u planých neštovic, při titru protilátek po očkování  $\geq 5$  gpELISA j./ml (což je titr protilátek, u kterého byla prokázána velmi těsná korelace s dlouhodobou ochranou), 90,9 % (rozmezí 80,8 % až 94,5 %). Tyto výsledky jsou podobné hodnotám imunitní odpovědi vyvolané současnou aplikací jediné dávky očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc. do různých míst na těle.

### Hodnocení imunogenity u dětí ve věku od 9 do 12 měsíců v čase první dávky

S přípravkem ProQuad podávaným ve dvoudávkovém schématu, přičemž dávky se podávaly s odstupem 3 měsíců, byla u 1 620 zdravých subjektů ve věku od 9 do 12 měsíců v době podání první dávky provedena klinická studie. Bezpečnostní profil po 1. a 2. dávce byl obecně srovnatelný ve všech věkových kohortách.

V úplném analyzovaném souboru (Full Analysis Set) (očkované subjekty bez ohledu na výchozí titry protilátek) byla po druhé dávce pozorována vysoká míra séroprotektce proti příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím dosahující  $> 99$  %, a to bez ohledu na věk očkovanych osob při první dávce. Po druhé dávce byla míra séroprotektce proti spalničkám 98,1 %, pokud se první dávka podávala ve věku 11 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud se první dávka podávala ve věku 12 měsíců (cíl studie prokázat non-inferioritu byl splněn). Po dvou dávkách byla míra séroprotektce proti spalničkám 94,6 %, pokud se první dávka podávala ve věku 9 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud se první dávka podávala ve věku 12 měsíců (cíl studie prokázat non-inferioritu nebyl splněn).

Míra séroprotektce proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím 6 týdnů po 1. dávce a 6 týdnů po 2. dávce v úplném analyzovaném souboru je uvedena v následující tabulce.

Valence (hladina séroprotekce)	Časový okamžik	1. dávka v 9 měsících/ 2. dávka ve 12 měsících N = 527	1. dávka v 11 měsících/ 2. dávka ve 14 měsících N = 480	1. dávka ve 12 měsících/ 2. dávka v 15 měsících N = 466
		Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]
Spalničky (titr $\geq 255$ mIU/ml)	Po 1. dávce	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Po 2. dávce	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Příušnice (titr $\geq 10$ jednotek ELISA Ab/ ml)	Po 1. dávce	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Po 2. dávce	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Zarděnky (titr $\geq 10$ IU/ml)	Po 1. dávce	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Po 2. dávce	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
Plané neštovice (titr $\geq 5$ gp ELISA jednotek /ml)	Po 1. dávce	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0 % [95,1; 98,4]	96,5 % [94,4; 98,0]
	Po 2. dávce	100 % [99,3; 100]	100 % [99,2; 100]	100 % [99,2; 100]

Geometrické střední hodnoty titrů (GMT) proti příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím po 2. dávce byly napříč všemi věkovými kategoriemi srovnatelné, zatímco GMT proti spalničkám byly nižší u subjektů, které dostaly první dávku ve věku 9 měsíců v porovnání se subjekty, které první dávku dostaly ve věku 11 nebo 12 měsíců.

#### Děti, jimž byla aplikována druhá dávka přípravku ProQuad

Ve dvou klinických studiích byla 1 035 jedincům podána druhá dávka přípravku ProQuad přibližně 3 měsíce po první dávce. Míra odpovědi na očkovací látku dosáhla 99,4 % u spalniček, 99,9 % u příušnic, 98,3 % u zarděnek a 99,4 % u planých neštovic ( $\geq 5$  gpELISA j./ml). Geometrický průměr titrů (geometric mean titers, GMTs) po druhé dávce přípravku ProQuad se zvýšil přibližně dvojnásobně pro spalničky, příušnice a zarděnky a přibližně 41krát pro plané neštovice (informace o bezpečnosti, viz bod 4.8).

#### Děti, jimž byly aplikovány 2 dávky přípravku ProQuad intramuskulárně nebo subkutánně

V klinické studii byly 405 dětem aplikovány dvě dávky přípravku ProQuad buď intramuskulárně nebo subkutánně. Dvě dávky přípravku ProQuad aplikované intramuskulárně byly stejně imunogenní jako dvě dávky aplikované subkutánně, pokud jde o míru protilátkové odpovědi a titr protilátek proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím.

#### Děti, jimž byl aplikován přípravek ProQuad ve věku 4 až 6 let včetně po základním očkování očkovací látkou Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látkou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběnou společností Merck & Co., Inc.

Imunogenita a bezpečnost přípravku ProQuad byly hodnoceny v klinické studii zahrnující 799 jedinců ve věku 4 až 6 let včetně, jimž byla nejméně 1 měsíc před zařazením do studie aplikována očkovací látka Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látka proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběná společností Merck & Co., Inc. Po dávce přípravku ProQuad byly hodnoty GMTs pro spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice podobné hodnotám po druhé dávce očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck) a očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc., a podaných současně do různých míst na těle. Navíc se

hodnoty GMTs pro spalničky, příušnice a zarděnky podobaly hodnotám po druhé dávce očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc., aplikované současně s placebem (informace o bezpečnosti, viz bod 4.8).

#### Přetrvávání imunitní odpovědi

Přetrvávání protilátek 1 rok po očkování bylo hodnoceno u podskupiny 2 108 jedinců, zařazených do jedné klinické studie. Míra přetrvávání protilátek 1 rok po očkování u jedinců, jimž byla aplikována jediná dávka přípravku ProQuad dosáhla 98,9 % (1 722/1 741) u spalniček, 96,7 % (1 676/1 733) u příušnic, 99,6 % (1 796/1 804) u zarděnek a 97,5 % (1 512/1 550) u planých neštovic ( $\geq 5$  gpELISA j./ml).

Zkušenosti s očkovací látkou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběnou společností Merck & Co., Inc., ukazují, že protilátky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly u většiny jedinců zjištělné ještě 11 až 13 let po základním očkování. V klinických studiích zahrnujících zdravé jedince, jimž byla aplikována 1 dávka očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck), byly detekovatelné protilátky proti planým neštovicím přítomny u většiny vyšetřených jedinců po dobu až 10 let po očkování.

#### Observační studie dlouhodobé účinnosti očkovací látky proti planým neštovicím

Údaje ze dvou amerických observačních studií účinnosti potvrdily, že rozšířené očkování proti planým neštovicím snižuje riziko planých neštovic přibližně o 90 %, a že ochrana přetrvává nejméně 15 let jak u očkovaných, tak u neočkovaných jedinců. Tyto údaje rovněž naznačují, že očkování proti planým neštovicím může u očkovaných jedinců snižovat riziko výskytu herpes zoster.

V první z těchto studií, dlouhodobé prospektivní studii kohort, bylo po dobu 14 let aktivně sledováno přibližně 7 600 dětí očkovaných v roce 1995 očkovací látkou proti planým neštovicím ve druhém roce života s cílem odhadnout výskyt planých neštovic a herpes zoster. Po celou dobu následného sledování byla incidence planých neštovic mezi očkovanými přibližně 10krát nižší, než u dětí stejného věku v době před zavedením očkování (odhadovaná účinnost očkovací látky po dobu trvání studie byla mezi 73 a 90 %). Pokud jde o herpes zoster, bylo v době následného sledování u očkovaných proti planým neštovicím méně případů herpes zoster, než by se dalo očekávat z výskytu u dětí stejného věku, které prodělaly plané neštovice divokého typu v době před zavedením očkování (relativní riziko = 0,61, 95% CI 0,43 – 0,89). Případy planých neštovic a herpes zoster po očkování byly obvykle mírné.

Ve druhé dlouhodobé surveillance studii se během 15 let provedlo pět zkřížených sledování incidence planých neštovic, každé z náhodného vzorku přibližně 8 000 dětí a dospívajících ve věku 5 až 19 let, a to od roku 1995 (před existencí očkovací látky) do roku 2009. Výsledky prokázaly postupný pokles výskytu planých neštovic celkem o 90 % až 95 % (přibližně 10– až 20násobný) od roku 1995 do roku 2009 u všech věkových skupin, jak u očkovaných, tak u neočkovaných dětí a dospívajících. Ve všech věkových skupinách byl navíc pozorován pokles o přibližně 90 % (přibližně 10násobný) ohledně hospitalizací kvůli planým neštovicím.

#### Poregistrační observační surveillance studie bezpečnosti

Bezpečnost byla hodnocena v observační studii, která zahrnovala 69 237 dětí ve věku 12 měsíců až 12 let očkovaných přípravkem ProQuad v porovnání s 69 237 dětmi v historické srovnávací skupině, jež byly očkovány současným podáním očkovací látky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné firmou Merck & Co., Inc. a očkovací látky Varicella Vaccine live (Oka/Merck). Vedle hodnocení incidence febrilních křečí v průběhu 30 dní po první dávce (viz bod 4.8) tato studie rovněž hodnotila celkovou bezpečnost přípravku ProQuad během 30 dní po první nebo druhé dávce. S výjimkou vzestupu febrilních křečí po první dávce nebyla po první nebo druhé dávce zjištěna žádná bezpečnostní rizika.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tradiční neklinické studie se neprováděly, kromě údajů uvedených v jiných oddílech tohoto Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) však neexistují žádné neklinické obavy, které by byly považovány za významné pro klinickou bezpečnost.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

sacharóza  
hydrolyzovaná želatina  
chlorid sodný  
sorbitol  
natrium–hydrogen–glutamát  
fosforečnan sodný  
hydrogenuhličitan sodný  
hydrogenfosforečnan draselný  
chlorid draselný  
živná půda M 199-H  
živná půda MEM (Eagle)  
neomycin  
fenolsulfonftalein  
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
hydroxid sodný (k úpravě pH)  
močovina

#### Rozpouštědlo

voda na injekci

### 6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie kompatibility, nesmí se očkovací látka mísit s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po rekonstituci je nutno očkovací látku okamžitě aplikovat. Stabilita očkovací látky při použití při teplotě uchovávání 20 °C až 25 °C po dobu 30 minut však byla prokázána.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Přípravek Proquad s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v injekční lahvičce:

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (chlorbutylová pryž) ve velikostech balení po 1 a po 10.

### Přípravek Proquad s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v předplněné injekční stříkačce:

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s připojenou jehlou s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a krytem na jehlu (přírodní pryž) ve velikostech balení po 1 a po 10.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a s krytem hrdla stříkačky (styren–butadienová pryž), bez jehly, ve velikostech balení po 1, 10 a 20.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístem se zarážkou (chlorbutylová pryž) a s krytem hrdla stříkačky (styren–butadienová pryž), s jednou nebo dvěma samostatnými jehlami, ve velikostech balení po 1, 10 a 20.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K přípravě očkovací látky používejte pouze dodávané rozpouštědlo, které neobsahuje žádné konzervační přísady ani jiné protiviřivé látky, které by mohly očkovací látku zbavit účinnosti. Po rekonstituci je přípravek ProQuad čirá nažloutlá až narůžovělá tekutina.

Aby se zabránilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou, je naprosto nezbytné u každého jedince použít novou sterilní stříkačku a jehlu.

Přípravek ProQuad se nesmí mísit v injekční stříkačce s jinými očkovacími látkami.

### Pokyny k rekonstituci

#### Přípravek Proquad s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v injekční lahvičce:

Natáhněte celý obsah injekční lahvičky s rozpouštědlem do injekční stříkačky. Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby se prášek úplně rozpustil. Celý obsah rekonstituované očkovací látky natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem očkovací látky aplikujte.

Rekonstituovaná očkovací látka se má před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahovala cizí pevné částice a/nebo se její vzhled nelišil od uváděného popisu. Pokud v očkovací látce zaznamenáte cizí částice nebo má jiný vzhled, zlikvidujte ji.

#### Přípravek Proquad s rozpouštědlem pro rekonstituci dodávaným v předplněné injekční stříkačce:

Celý obsah injekční stříkačky s rozpouštědlem vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby se prášek úplně rozpustil. Celý obsah rekonstituované očkovací látky natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem očkovací látky aplikujte.

Rekonstituovaná očkovací látka se má před podáním vizuálně zkontrolovat, aby neobsahovala cizí pevné částice a/nebo se její vzhled nelišil od uváděného popisu. Pokud v očkovací látce zaznamenáte cizí částice nebo má jiný vzhled, zlikvidujte ji.



**K omezení ztráty účinnosti se doporučuje očkovací látku aplikovat okamžitě po rekonstituci. Pokud se rekonstituovaná očkovací látka neaplikuje do 30 minut, je nutno ji zlikvidovat.**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/323/001  
EU/1/05/323/002  
EU/1/05/323/003  
EU/1/05/323/004  
EU/1/05/323/005  
EU/1/05/323/006  
EU/1/05/323/007  
EU/1/05/323/008  
EU/1/05/323/009  
EU/1/05/323/010  
EU/1/05/323/011  
EU/1/05/323/012  
EU/1/05/323/013

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 06. dubna 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.