

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável.

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva).

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Vírus do sarampo<sup>1</sup> estirpe Enders' Edmonston (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>\*

Vírus da papeira<sup>1</sup> estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) (vivo, atenuado) . não inferior a 4,30 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>

Vírus da rubéola<sup>2</sup> estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>

Vírus da varicela<sup>3</sup> estirpe Oka/Merck (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,99 log<sub>10</sub> UFP\*\*

\* dose infecciosa para 50% da cultura tecidual

\*\* unidades formadoras de placas

(<sup>1</sup>) Produzido em células embrionárias de pinto.

(<sup>2</sup>) Produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

(<sup>3</sup>) Produzido em células diploides humanas (MRC-5).

A vacina pode conter vestígios de albumina humana recombinante (rHA).

Esta vacina contém uma quantidade vestigial de neomicina. Ver secção 4.3.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

A vacina contém 16 miligramas de sorbitol por dose. Ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável

Antes da reconstituição, o pó apresenta-se sob a forma de um aglomerado cristalino compacto, branco a ligeiramente amarelado e o veículo é um líquido incolor transparente.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ProQuad está indicado na vacinação simultânea contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela em indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses.

ProQuad pode ser administrado a indivíduos a partir dos 9 meses de idade em circunstâncias especiais (ex: para conformidade com esquemas de vacinação nacionais, situações de surtos ou viagem para uma região de elevada prevalência de sarampo; ver secções 4.2; 4.4 e 5.1)

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

ProQuad deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

- **Indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses**  
Indivíduos com idade igual ou superior a 12 meses deverão preferencialmente receber duas doses de ProQuad ou uma dose de ProQuad seguida de uma segunda dose de vacina monovalente contra a varicela, para assegurar uma ótima proteção contra a varicela (ver secção 5.1). Deve decorrer pelo menos um mês entre a primeira e a segunda dose de qualquer vacina viral viva atenuada. É preferível que a segunda dose seja administrada no espaço de três meses após a primeira dose.
- **Indivíduos entre 9 e 12 meses de idade**  
Os dados de imunogenicidade e segurança mostram que ProQuad pode ser administrado a indivíduos com idade entre 9 e 12 meses, em circunstâncias especiais (ex: de acordo com recomendações oficiais ou quando for considerado necessário proteção precoce). Em tais casos, os indivíduos deverão receber uma segunda dose de ProQuad, com um intervalo de, pelo menos, 3 meses, para garantir uma proteção ótima contra o vírus do sarampo e varicela (ver secções 4.4 e 5.1).
- **Indivíduos com menos de 9 meses de idade**  
ProQuad não é indicado para este subgrupo de população pediátrica. A segurança e eficácia de ProQuad em crianças com menos de 9 meses de idade não foram estabelecidas.

ProQuad pode ser utilizado como segunda dose em indivíduos que receberam anteriormente a vacina contra o sarampo, a papeira e a rubéola e a vacina contra a varicela.

#### Modo de administração

A vacina é para ser injetada por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC).

Os locais de injeção preferenciais são a zona antero-lateral da coxa em crianças mais pequenas e a região deltoide em crianças mais velhas, adolescentes e adultos.

A vacina deverá ser administrada por via subcutânea nos indivíduos com trombocitopenia ou com alguma alteração da coagulação.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento: ver secção 6.6.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

**A vacina não deve ser injetada por via intravascular em nenhuma circunstância.**

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade a qualquer vacina contra a varicela ou vacina contra o sarampo, papeira ou rubéola, ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1, incluindo neomicina (ver secções 2 e 4.4).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem o sistema hematopoiético e linfático.

Terapêutica imunossupressora atual (incluindo doses elevadas de corticosteroides) (ver secção 4.8). ProQuad não está contraindicado em indivíduos medicados com corticosteroides tópicos ou com doses baixas de corticosteroides administrados por via parentérica (ex. para a profilaxia da asma ou como terapêutica de substituição).

Imunodeficiência humoral ou celular grave (primária ou adquirida), ex: imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinémia e SIDA ou infeção por VIH sintomática ou uma percentagem de linfócitos

T CD4<sup>+</sup> específicos da idade, em crianças com menos de 12 meses: CD4<sup>+</sup> <25%; crianças entre os 12-35 meses: CD4<sup>+</sup> <20%; crianças entre 36-59 meses: CD4<sup>+</sup> <15% (ver secções 4.4 e 4.8)

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos inadvertidamente vacinados com a vacina contra o sarampo, tem sido referida a ocorrência de encefalite de corpos de inclusão do sarampo, pneumonite e desfecho fatal como uma consequência direta da disseminação da infeção do vírus da vacina contra o sarampo.

Antecedentes familiares de imunodeficiência congénita ou hereditária, exceto nos casos em que se encontra demonstrada a competência imunitária do potencial recetor da vacina.

Tuberculose ativa não tratada. As crianças submetidas a tratamento para a tuberculose não apresentaram uma exacerbação da doença quando imunizadas com a vacina viva contra o sarampo. Até à data, não existem estudos descritos sobre o efeito das vacinas virais contra o sarampo em crianças com tuberculose não tratada.

A vacinação deverá ser adiada durante qualquer patologia associada a uma febre >38,5°C.

Gravidez. A gravidez deve ser evitada no mês seguinte à vacinação (ver secção 4.6).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Deverão estar prontamente à disposição tratamento e supervisão adequados no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Adicionalmente, a vacina viva contra o sarampo e a vacina viva contra a papeira são produzidas em culturas de células embrionárias de pinto. As pessoas com antecedentes de reações anafiláticas, anafilatoídes ou outras reações imediatas (ex. urticária, edema orofaríngeo, dificuldades respiratórias, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos, podem apresentar um risco aumentado de reações de hipersensibilidade de tipo imediato. A potencial relação risco-benefício deverá ser cuidadosamente avaliada antes de se considerar a vacinação em tais casos.

Deverão tomar-se precauções na administração de ProQuad a pessoas com antecedentes individuais ou familiares de convulsões ou antecedentes de lesões cerebrais. O médico deverá estar alerta para o caso de ocorrer um aumento da temperatura após a vacinação (ver secção 4.8).

Indivíduos com menos de 12 meses de idade vacinados com uma vacina contendo sarampo durante surtos de sarampo ou por outros motivos podem não responder à vacina devido à presença de anticorpos circulantes de origem materna e/ou imaturidade do sistema imunitário (ver secções 4.2 e 5.1).

Os recetores da vacina devem evitar o uso de salicilatos durante 6 semanas após a vacinação com ProQuad, dado ter sido referida a ocorrência da síndrome de Reye após a utilização de salicilatos durante a infeção da varicela de tipo selvagem.

A vacinação com ProQuad poderá não resultar na proteção de todos os indivíduos vacinados.

##### Transmissão

A excreção de pequenas quantidades do vírus da rubéola vivo atenuado através do nariz ou da garganta tem ocorrido na maioria dos indivíduos suscetíveis, 7 a 28 dias após a vacinação. Não existem provas que indiquem que este vírus é transmitido a pessoas suscetíveis que estão em contacto com os indivíduos vacinados. Consequentemente, a transmissão através de um estreito contacto pessoal, embora aceite como uma possibilidade teórica, não é considerado como um risco

significativo; Contudo, tem sido documentada a transmissão do vírus da rubéola da vacina a recém-nascidos através do leite materno, sem qualquer evidência de patologia clínica (ver secção 4.6).

Não existem relatórios de transmissão da estirpe Enders' Edmonston mais atenuada do vírus do sarampo ou da estirpe Jeryl Lynn™ do vírus da papeira dos indivíduos vacinados para contactos suscetíveis.

A experiência pós-comercialização sugere que a transmissão do vírus vacinal da varicela (estirpe OKA/Merck) resultando em varicela incluindo doença disseminada pode ocorrer raramente entre vacinados (quer desenvolvam ou não uma erupção cutânea do tipo da varicela) e contactos suscetíveis à varicela incluindo indivíduos saudáveis assim como indivíduos de alto risco (ver secção 4.8).

Indivíduos de alto risco suscetíveis à varicela incluem:

- indivíduos com compromisso do sistema imunitário (ver secção 4.3),
- mulheres grávidas sem antecedentes positivos documentados de varicela ou evidência laboratorial de infeção prévia,
- recém-nascidos de mães sem antecedentes positivos documentados de varicela ou evidência laboratorial de infeção prévia.

Os recetores da vacina devem tentar evitar, sempre que possível, um estreito contacto com indivíduos de alto risco suscetíveis à varicela durante 6 semanas após a vacinação. Nas circunstâncias em que se revela impossível evitar o contacto com indivíduos de alto risco suscetíveis à varicela, o potencial risco de transmissão do vírus da vacina contra a varicela deve ser avaliado em função do risco de contágio e transmissão do vírus da varicela de tipo selvagem.

#### Trombocitopenia

Esta vacina deve ser administrada por via subcutânea em indivíduos com trombocitopenia ou com alguma alteração da coagulação, porque nestes indivíduos pode ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular.

Nos ensaios clínicos, não foram notificados casos de desenvolvimento ou de agravamento de trombocitopenia em indivíduos vacinados com ProQuad. Foram notificados casos de trombocitopenia após a vacinação primária com ProQuad, na experiência de pós-comercialização. Adicionalmente, foram notificados casos de trombocitopenia após a vacinação primária ou a revacinação com a vacina contra o sarampo; a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola; e a vacina contra a varicela. A experiência pós-comercialização obtida com a vacina viva contra o sarampo, papeira e rubéola indica que os indivíduos com trombocitopenia podem desenvolver uma trombocitopenia mais grave após a vacinação.

Adicionalmente, os indivíduos que apresentaram trombocitopenia após a primeira dose de uma vacina viva contra o sarampo, papeira e rubéola podem desenvolver trombocitopenia com novas doses. O estado serológico pode ser avaliado, para determinar se são ou não necessárias doses adicionais da vacina. Nestes casos, a relação benefício-risco deve ser cuidadosamente avaliada antes de se considerar a vacinação com ProQuad (ver secção 4.8).

#### Convulsões febris

No período de 5 a 12 dias após a administração da primeira dose da vacina tetravalente contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela em crianças, foi observado um risco aumentado de convulsão febril, em comparação com a administração concomitante da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola e da vacina contra a varicela (ver secções 4.8 e 5.1).

#### Outros

A vacinação pode ser considerada em indivíduos com determinadas deficiências imunes, em que os benefícios superem os riscos (ex: indivíduos VIH assintomáticos, deficiências de subclasses de IgG, neutropenia congénita, doença granulomatosa crónica e doenças de deficiência do complemento).

Os indivíduos imunocomprometidos que não tenham nenhuma contraindicação para esta vacinação (ver secção 4.3) podem não responder tão bem como os indivíduos imunocompetentes; por este motivo alguns destes indivíduos podem adquirir sarampo, papeira, rubéola ou varicela em caso de contacto, apesar da administração apropriada da vacina. Estes indivíduos devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de sarampo, papeira, rubéola e varicela.

#### Profilaxia após a exposição

Não estão disponíveis dados clínicos relativamente à administração de ProQuad após a exposição ao sarampo, papeira, rubéola ou varicela. Contudo, a profilaxia após a exposição para a varicela e o sarampo tem sido demonstrada com a Vacina viva contra a varicela (Oka/Merck) e as vacinas contendo sarampo fabricadas pela Merck & Co., Inc., respetivamente.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### Potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

#### Sorbitol

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Interferência com exames laboratoriais: ver secção 4.5.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Deverá decorrer pelo menos 1 mês entre a administração de uma vacina viral viva e ProQuad.

Os recetores da vacina devem evitar o uso de salicilatos durante 6 semanas após a vacinação com ProQuad (ver secção 4.4).

Não administrar uma imunoglobulina (IG) ou uma imunoglobulina contra a Varicela Zoster (VZIG) concomitantemente com ProQuad.

A administração de imunoglobulinas concomitantemente com ProQuad pode interferir com a esperada resposta imunitária. A vacinação deverá ser adiada, durante pelo menos 3 meses após transfusões de sangue ou plasma ou a administração de imunoglobulinas (IG). Contudo, o intervalo apropriado sugerido entre a transfusão ou a administração de uma IG e a vacinação variará em função do tipo de transfusão ou a sua indicação e a dose de IG (ex: 5 meses para a VZIG).

A administração de produtos derivados do plasma contendo anticorpos contra o vírus da varicela zoster incluindo a VZIG ou outras preparações de imunoglobulinas, no espaço de 1 mês após a dose de ProQuad, pode reduzir a resposta imunitária à vacina e consequentemente reduzir a sua eficácia protetora. Assim, a administração de qualquer destes produtos deve ser evitada no espaço de 1 mês após a dose de ProQuad, a menos que seja considerada essencial.

Tem sido referido que as vacinas vivas atenuadas contra o sarampo, papeira e rubéola administradas individualmente podem resultar numa depressão temporária do teste dérmico de sensibilidade à tuberculina. Assim, se for necessário efetuar o teste da tuberculina, este deverá ser realizado em qualquer momento, em simultâneo com, ou pelo menos 4 a 6 semanas após a imunização com ProQuad.

#### Utilização concomitante com outras vacinas:

Os ensaios clínicos demonstraram que o ProQuad pode ser administrado simultaneamente (mas em locais diferentes de administração) com Prevenar, vacina contra a hepatite A, ou com vacinas

monovalentes ou combinadas contendo antigénios de difteria, tétano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada ou antigénios da Hepatite B. Nestes ensaios clínicos, foi demonstrado que as respostas imunitárias não foram afetadas. Os perfis de segurança das vacinas administradas foram comparáveis (ver secção 4.8).

São insuficientes os dados para dar suporte ao uso de ProQuad com quaisquer outras vacinas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Mulheres grávidas não devem ser vacinadas com ProQuad.

Não foram realizados estudos com ProQuad em mulheres grávidas. Não se sabe se ProQuad pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas ou afetar a capacidade de reprodução.

A gravidez deve ser evitada durante 1 mês após a vacinação. As mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a gravidez durante este período.

##### Amamentação

Os estudos revelaram que as mulheres que amamentam e que são vacinadas após o parto com a vacina viva atenuada contra a rubéola, podem secretar o vírus no leite materno e transmiti-lo para os recém-nascidos que estão a ser amamentados. Dos recém-nascidos com evidência serológica da infeção da rubéola, nenhum apresentou sintomas da doença. Não existe evidência de que o vírus da vacina contra a varicela seja excretado no leite materno. Não se sabe se os vírus da vacina contra o sarampo ou a papeira são secretados no leite materno. Deste modo, devem tomar-se precauções quando se considera a administração de ProQuad durante a amamentação.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos de reprodução animal com ProQuad. Não foi avaliado o potencial impacto de ProQuad na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os efeitos de ProQuad sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### a. Resumo do perfil de segurança

Em 5 estudos clínicos, ProQuad foi administrado sem vacinas concomitantes a 6038 crianças dos 12 aos 23 meses de idade. As crianças incluídas nestes estudos receberam ou a atual formulação estável no frigorífico ou uma formulação anterior de ProQuad. As crianças incluídas nestes estudos foram monitorizadas durante 6 semanas após a vacinação. Os perfis de segurança foram comparáveis para as duas formulações diferentes, após uma dose única. As únicas reações adversas sistémicas relacionadas com a vacina cuja frequência de notificação foi significativamente superior nos indivíduos que receberam a formulação anterior de ProQuad, relativamente aos indivíduos que receberam a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. e Vacina viva contra a Varicela (Oka/Merck), foram febre (anormal ou equivalente retal  $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ) e erupção cutânea tipo sarampo. Ambas (febre e erupção cutânea tipo sarampo) ocorreram habitualmente no espaço de 5 a 12 dias após a vacinação, foram de curta duração e resolveram-se sem sequelas a longo prazo. Os casos de dor/sensibilidade/hiperestesia no local da injeção foram notificados com uma taxa estatisticamente inferior nos indivíduos que receberam ProQuad.

A única reação adversa no local da administração relacionada com a vacina, que foi mais frequente nos recetores de ProQuad do que nos recetores de Vacina viva contra a Varicela (Oka/Merck) e de

vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. foi erupção cutânea no local de injeção.

Após a administração isolada de ProQuad em 7 ensaios clínicos, as taxas observadas de febre (equivalente retal  $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ) variaram entre 10,1% e 39,4%. Em comparação, no seguimento da administração de ProQuad concomitantemente com Prevenar e/ou vacina contra a hepatite A em 3 ensaios clínicos, as taxas de casos de febre notificados (equivalente retal  $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ) variaram entre 15,2% e 27,2%.

Num ensaio clínico, ProQuad foi administrado concomitantemente com a vacina Infanrix Hexa. As taxas de febre (equivalente retal  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) foram de 69,3% após a administração concomitante, 61,1% após administração isolada de ProQuad, e 57,3% após a administração isolada de Infanrix Hexa. As taxas de febre (equivalente retal  $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ) foram de 22,6% após a administração concomitante, 20,5% após a administração isolada de ProQuad e 15,9% após a administração isolada de Infanrix Hexa.

O perfil de segurança global de ProQuad foi comparável quer tenha sido administrado isolada ou concomitantemente.

#### Crianças que receberam a segunda dose de ProQuad

Em oito estudos clínicos, as taxas globais de reações adversas após uma segunda dose de ProQuad foram globalmente semelhantes ou inferiores às observadas com a primeira dose. Em três destes estudos, houve uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de ocorrência de eritema e tumefação no local de administração, tendo sido mais elevadas após a segunda dose do que após a primeira dose; no entanto, nos restantes cinco ensaios, as taxas de cada uma destas reações foram semelhantes após a primeira e a segunda dose. A taxa de ocorrência de febre nos oito ensaios foi mais baixa após a segunda dose do que após a primeira dose.

#### Crianças que receberam ProQuad por via intramuscular

Os perfis de segurança global das vias de administração IM e SC foram comparáveis; contudo, houve menos indivíduos com reações adversas no local de injeção no grupo IM após cada dose (ver secção 5.1 para descrição do estudo).

#### Crianças que receberam ProQuad entre os 4 e os 6 anos de idade após uma imunização primária com a Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc

As frequências e os tipos de reações adversas observadas no grupo do estudo que recebeu ProQuad foram geralmente semelhantes às observadas nos grupos que receberam a Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. (ver secção 5.1 para descrição do estudo).

Não foram realizados estudos específicos em indivíduos com idade igual ou superior a 2 anos que não tenham recebido anteriormente vacinas contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela.

Os efeitos adversos notificados mais frequentemente com a utilização de ProQuad foram: reações no local de injeção, incluindo dor/sensibilidade/hiperestesia, vermelhidão, tumefação ou equimose; febre (equivalente retal  $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ); irritabilidade; erupção cutânea (incluindo erupção cutânea tipo sarampo, erupção cutânea tipo varicela e erupção cutânea no local de injeção; infeção respiratória superior; vômitos e diarreia.

#### b. Lista das reações adversas em forma tabelar

As seguintes reações adversas foram consideradas pelo investigador como estando relacionadas com a vacina após uma dose única de ProQuad. Vários acontecimentos adversos foram notificados nos estudos clínicos e encontram-se assinalados com o símbolo (‡). Adicionalmente, outros acontecimentos adversos foram notificados durante a comercialização de ProQuad e/ou em ensaios clínicos e comercialização quer da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc., quer das componentes monovalentes da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricadas pela Merck & Co., Inc., quer da vacina viva contra a varicela (Oka/Merck). A frequência destes



acontecimentos adversos é qualificada como "desconhecido" uma vez que não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Reações adversas	Frequência
<b>Infeções e infestações</b>	
Infeção do ouvido, Gastroenterite, Otite média, Faringite, Infeção viral, Erupção cutânea viral	Pouco frequentes
Inflamação do tecido celular, Infeção das vias respiratórias, Infeção cutânea, Tonsilite, Varicela <sup>†</sup> ‡, Conjuntivite viral	Raros
Meningite asséptica*, Encefalite*, Epididimite, Herpes zoster*, Infeção, Sarampo, Orquite, Parotidite	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Leucocitose, Linfadenopatia	Raros
Linfadenite, Trombocitopenia	Desconhecido
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Hipersensibilidade	Raros
Reação anafilactóide, Reação anafilática, Angiedema, Edema facial, e Edema periférico	Desconhecido
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Apetite diminuído	Pouco frequentes
Desidratação	Raros
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Irritabilidade	Frequentes
Choro, Perturbação do sono	Pouco frequentes
Apatia, Possessividade, Inquietação	Raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Convulsão febril*, Sonolência	Pouco frequentes
Ataxia, Convulsão, Cefaleia, Hipercinésia, Hipersónia, Letargia, Tremor	Raros
Paralisia de Bell, Acidente cerebrovascular, Tonturas, Encefalopatia*, Síndrome de Guillain-Barré, Encefalite de corpos de inclusão do sarampo (ver secção 4.3), Paralisias oculares, Parestesia, Polineuropatia, Panencefalite esclerosante subaguda*, Síncope, Mielite transversa	Desconhecido
<b>Afeções oculares</b>	
Conjuntivite, Corrimento ocular, Blefarite, Irritação ocular, Tumefação ocular, Hiperemia ocular, Hipersecreção lacrimal, Mal-estar ocular	Raros
Edema palpebral, Neurite ótica, Retinite, Nevrite retrobulbar	Desconhecido
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Dor de ouvidos	Raros
Surdez neurosensorial	Desconhecido
<b>Vasculopatias</b>	
Afrontamento, Palidez	Raros
Extravasão	Desconhecido
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Tosse, Congestão das vias respiratórias, Rinorreia.	Pouco frequentes
Afeção sinusítica, Espirro, Sibilos	Raros
Broncoespasma, Bronquite, Pneumonite (ver secção 4.3), Pneumonia, Rinite, Sinusite, Dor orofaríngea	Desconhecido
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Diarreia, Vômito	Frequentes
Dor no abdómen superior, Náuseas, Estomatite	Raros

Dor abdominal, Hematoquémia	Desconhecido
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Erupção morbiliforme <sup>‡</sup> , Erupção cutânea, Exantema tipo varicela <sup>‡</sup>	Frequentes
Dermatite (incluindo de contacto e atópica), Erupção cutânea tipo rubéola <sup>‡</sup> , Urticária, Eritema	Pouco frequentes
Suores frios, Dermatite exfoliativa, Erupção medicamentosa, Púrpura de Henoch-Schönlein, Exantema papuloso, Prurido, Descoloração da pele, Lesão da pele, Erupção zosteriforme	Raros
Eritema multiforme, Paniculite, Púrpura, Induração cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Dor no braço, Rigidez musculoesquelética	Raros
Artrite, Artralgia*, Dor musculoesquelética, Mialgia, Tumefação	Desconhecido
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Febre <sup>‡</sup> , Eritema <sup>‡</sup> ou Dor/Sensibilidade ao toque/Dorido <sup>‡</sup> no local de injeção	Muito frequentes
Equimose ou Tumefação <sup>‡</sup> no local de injeção, Erupção cutânea no local de injeção <sup>‡</sup>	Frequentes
Astenia, Fadiga, Hemorragia no local de injeção, Induração no local de injeção, Massa no local de injeção, Mal-estar geral	Pouco frequentes
Estado gripal, Esfoliação no local da injeção, Descoloração no local da injeção, Prurido no local de injeção, Reação no local da injeção, Cicatriz no local da injeção, Hipertermia, Dor	Raros
Queixas no local de injeção (Dor, Edema, Urticária, Hematoma, Induração, Massa, Vesículas), Inflamação, Papilite	Desconhecido
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Perda de peso	Raros
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Contusão	Raros
<b>Circunstâncias sociais</b>	
Atividades da vida diária alteradas	Raros

<sup>‡</sup> Na utilização pós-comercialização da vacina viva contra a varicela (Oka/Merck) foi observada varicela causada pela estirpe da vacina.

\* Ver secção c

### c. Descrição das reações adversas selecionadas

#### Meningite assética

Têm sido referidos casos de meningite assética após a vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola. Embora tenha sido demonstrada uma relação causal entre outras estirpes da vacina contra o sarampo e meningite assética, não existe evidência que ligue a vacina contra a papeira (Jeryl Lynn™) à meningite assética.

#### Complicações associadas à varicela

Foram notificadas complicações da varicela causadas pela estirpe vacinal, incluindo herpes zoster e doença disseminada como meningite assética e encefalite, em indivíduos imunocomprometidos ou imunocompetentes.

#### Convulsões febris

Foram notificadas convulsões febris em crianças que receberam ProQuad. Um estudo observacional pós-comercialização em crianças dos 12 aos 60 meses de idade revelou um aumento aproximadamente de duas vezes (0,70 por 1000 vs 0,32 por 1000 crianças) no risco de convulsões febris no período de 5 a 12 dias após a primeira dose de ProQuad (N=31.298), em comparação com a administração concomitante da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc., e da vacina viva contra a varicela (Oka/Merck) (N= 31.298), o que é consistente com os dados dos ensaios clínicos relativamente ao momento de ocorrência de febre e erupção cutânea tipo sarampo. Estes dados

sugerem a ocorrência de um caso a mais de convulsão febril por cada 2600 crianças vacinadas com ProQuad, em comparação com a administração em separado da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. e da vacina viva contra a varicela (Oka/Merck). Estes dados foram confirmados por um estudo observacional pós-comercialização, da responsabilidade do *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*. No período de 30 dias após a vacinação, não foi observado um aumento do risco de convulsões febris (ver secção 5.1).

#### Encefalite e encefalopatia

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos vacinados inadvertidamente com uma vacina contra o sarampo foram notificados casos de encefalite de corpos de inclusão do sarampo, pneumonite e desfecho fatal como consequência direta da disseminação da infecção do vírus da vacina contra o sarampo (ver secção 4.3). Também foram notificados casos de disseminação da infecção dos vírus das vacinas contra a papeira e rubéola.

#### SSPE

Não existe evidência de que a vacina contra o sarampo possa provocar panencefalite esclerosante subaguda. Têm sido notificados casos de panencefalite esclerosante subaguda em crianças sem antecedentes de infecção do sarampo de tipo selvagem, mas que receberam a vacina contra o sarampo. Alguns destes casos podem ter resultado de sarampo não reconhecido no primeiro ano de vida ou possivelmente da vacinação contra o sarampo. Os resultados de um estudo retrospectivo de casos controlados realizado pelo *US Centers for Disease Control and Prevention* mostram que o efeito global da vacina contra o sarampo tem sido a proteção contra a panencefalite esclerosante subaguda através da prevenção do sarampo, com o seu risco inerente de panencefalite esclerosante subaguda.

#### Artralgia e/ou artrite

A artralgia e/ou artrite (geralmente transitórias e raramente crônicas) e a polineurite são características da infecção da rubéola de tipo selvagem e variam em termos de frequência e de gravidade com a idade e o sexo, sendo mais frequentes e intensas nas mulheres adultas e menos pronunciadas nas crianças na pré-puberdade. Após a vacinação nas crianças, as reações nas articulações são geralmente pouco frequentes (0 a 3%) e de curta duração. Nas mulheres, as taxas de incidência de artrite e artralgias são geralmente mais elevadas do que as observadas em crianças (12 a 20%) e as reações têm tendência para serem mais pronunciadas e de maior duração. Os sintomas podem persistir durante alguns meses ou, em raras ocasiões, durante anos. Nas raparigas adolescentes, as reações parecem ser intermédias, em termos de incidência, entre as observadas nas crianças e nas mulheres adultas. Mesmo nas mulheres mais velhas (35 a 45 anos), estas reações são geralmente bem toleradas e raramente interferem com as atividades normais.

#### Artrite crónica

A artrite crónica tem sido associada à infecção da rubéola de tipo selvagem e tem sido relacionada com a persistência do vírus e/ou do antigénio viral isolado de tecidos corporais. O desenvolvimento de sintomas articulares crónicos nos indivíduos vacinados foi uma ocorrência rara.

#### Casos de herpes zoster nos estudos clínicos

Num estudo clínico, foram notificados 2 casos de herpes zoster em 2108 crianças saudáveis entre os 12 e os 23 meses de idade, vacinadas com uma dose de ProQuad e seguidas durante 1 ano. Nenhum dos casos foi significativo e não foram referidas sequelas.

Os dados de vigilância ativa em crianças vacinadas com a vacina viva contra a varicela (Oka/Merck) e em seguimento por 14 anos após a vacinação, mostraram não haver um aumento da frequência de herpes zoster comparativamente com crianças com infecção prévia de varicela do tipo selvagem durante o período pré-vacinação. Estes dados de vigilância sugerem atualmente que as crianças vacinadas contra a varicela poderão ter um risco inferior de herpes zoster. Contudo, não é ainda conhecido o efeito a longo prazo da vacinação contra a varicela na incidência de herpes zoster. Atualmente, não existem dados a longo prazo disponíveis com ProQuad (ver secção 5.1).

#### Transmissão

Com base na vigilância pós-comercialização, existe a possibilidade de o vírus vacinal da varicela (estirpe OKA/Merck) poder ser, raramente, transmitido aos contactos de indivíduos vacinados com ProQuad que desenvolvam ou não uma erupção cutânea tipo varicela (ver secção 4.4).

#### d. Outras populações especiais

##### Indivíduos imunocomprometidos (ver secção 4.3)

A retinite necrosante tem sido notificada durante a pós-comercialização em indivíduos imunocomprometidos.

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

A administração de uma dose de ProQuad superior ao recomendado foi notificada raramente e o perfil de reação adversa foi comparável ao observado com a dose recomendada de ProQuad.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, Vacina Vírica; código ATC: J07BD54.

#### Eficácia

Não foram efetuados estudos formais para avaliação da eficácia do ProQuad. Contudo, a eficácia da Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. tem sido demonstrada em diversos estudos.

A eficácia das componentes do sarampo, papeira e rubéola do ProQuad foi previamente estabelecida numa série de estudos controlados realizados em dupla ocultação com as vacinas monovalentes fabricadas pela Merck & Co., Inc., que demonstraram um elevado grau de eficácia em termos de proteção. Nestes estudos, a seroconversão em resposta à vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola foi semelhante à proteção contra estas doenças. ProQuad induz taxas de resposta em termos de produção de anticorpos contra o sarampo, papeira e rubéola semelhantes às observadas após a vacinação com a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc.

A nível mundial, foram distribuídos mais de 518 milhões de doses da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. (1978 a 2007). O uso alargado de um esquema de vacinação com 2 doses nos Estados Unidos e em países como a Finlândia e a Suécia deu origem a uma redução >99% na incidência de cada uma das 3 doenças alvo.

Nos estudos clínicos combinados com uma dose única da Vacina contra a varicela (Oka/Merck) em crianças saudáveis, a eficácia protetora da vacina contra todos os graus de gravidade da varicela variou entre 81% e 100%. Num estudo alargado de controlo de casos, estimou-se que a vacina tenha sido 85% eficaz contra todas as formas de varicela e 97% eficaz contra a doença moderadamente grave e grave.

Num estudo comparativo entre 1 dose (N=1114) e 2 doses (N=1102) da Vacina contra a varicela (Oka/Merck), estima-se que a eficácia da vacina contra todos os graus de gravidade da varicela no período de observação de 10 anos tenha sido de 94% para 1 dose e de 98% para 2 doses (p<0,001). Ao longo do período de observação de 10 anos, a taxa cumulativa de varicela foi de 7,5% após 1 dose e de

2,2% após 2 doses. Os casos de varicela notificados nos recetores de 1 dose ou de 2 doses da vacina foram, na sua maioria, ligeiros.

As respostas em anticorpos contra o vírus da varicela  $\geq 5$  Unidades gpELISA/ml na titulação imunoenzimática da glicoproteína (gpELISA, um teste de elevada sensibilidade que não se encontra comercialmente disponível) revelaram estar fortemente correlacionadas com a proteção a longo termo. Os estudos clínicos revelaram que a imunização com ProQuad induz taxas de resposta de produção de anticorpos contra o vírus da varicela  $\geq 5$  unidades gpELISA/ml semelhantes às observadas após a vacinação com a Vacina contra a varicela (Oka/Merck).

#### Imunogenicidade

A imunogenicidade foi estudada em crianças entre os 12 e os 23 meses de idade com antecedentes clínicos negativos de sarampo, papeira, rubéola e varicela que participaram em 5 estudos clínicos randomizados. A imunogenicidade da atual formulação estável em frigorífico mostrou ser semelhante à imunogenicidade da formulação anterior da ProQuad, seis semanas após uma dose única da vacina. A imunogenicidade de uma dose única de uma formulação anterior de ProQuad foi comparável à imunogenicidade de uma dose única das componentes individuais das vacinas (Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc.), que são atualmente usadas na vacinação de rotina em alguns países.

Estudos clínicos envolvendo 6987 indivíduos que receberam ProQuad demonstraram respostas imunitárias detetáveis contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela numa elevada proporção de indivíduos. A presença de anticorpos detetáveis foi avaliada através de uma adequada técnica de titulação imunoenzimática (ELISA) para o sarampo, papeira (de tipo selvagem e estirpes das vacinas), e rubéola e através de gpELISA para a varicela. Após uma dose única de ProQuad, as taxas de resposta da vacina foram de 97,7% para o sarampo, entre 96,3% e 98,8% para a papeira e de 98,8% para a rubéola. Apesar da taxa de seroconversão para a varicela ter sido uniformemente elevada (entre 97,9% e 99,8% nos vários estudos), verificou-se a inexistência de uma boa correlação entre a seroconversão e a proteção. A taxa de resposta à vacina foi de 90,9% (entre 80,8% e 94,5%) para a varicela, com base num título de anticorpos pós-vacinação  $\geq 5$  unidades gpELISA/ml (um título de anticorpos que demonstrou ter uma elevada correlação com a proteção a longo prazo). Estes resultados foram semelhantes às taxas de resposta imunitária induzidas pela administração concomitante de uma dose única da Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. em diferentes locais de injeção.

#### Avaliação da imunogenicidade em crianças dos 9 aos 12 meses de idade à data da administração da primeira dose

Foi realizado um ensaio clínico com ProQuad administrado num esquema de 2 doses, tendo as doses sido administradas com um intervalo de 3 meses, que incluiu 1 620 indivíduos saudáveis com idades entre os 9 e os 12 meses à data da administração da primeira dose.

O perfil de segurança após a primeira e a segunda dose foi globalmente comparável para todos os grupos etários.

Na análise global (indivíduos vacinados independentemente do título de anticorpos basais), observaram-se taxas de seroproteção elevadas  $>99\%$  após a segunda dose, para a papeira, rubéola e varicela, independentemente da idade dos vacinados na data da primeira dose. Após as 2 doses, a taxa de seroproteção contra o sarampo foi de 98,1% quando a primeira dose foi administrada aos 11 meses, comparativamente com 98,9% quando a primeira dose foi administrada aos 12 meses (atingido o objetivo de não-inferioridade). Após as 2 doses, a taxa de seroproteção contra o sarampo foi de 94,6% quando a primeira dose foi administrada aos 9 meses, comparativamente com 98,9% quando a primeira dose foi administrada aos 12 meses (atingido o objetivo de não-inferioridade).

As taxas de seroproteção para o sarampo, papeira, rubéola e varicela 6 semanas após a dose 1 e 6 semanas após a dose 2, para a análise global são apresentadas na seguinte tabela.

<b>Valência (nível de seroproteção)</b>	<b>Momento</b>	<b>Dose 1 aos 9 meses / Dose 2 aos 12 meses N = 527</b>	<b>Dose 1 aos 11 meses / Dose 2 aos 14 meses N = 480</b>	<b>Dose 1 aos 12 meses / Dose 2 aos 15 meses N = 466</b>
---	----------------	---	--	--

		<b>Taxas de seroproteção [IC 95%]</b>	<b>Taxas de seroproteção-[IC 95%]</b>	<b>Taxas de seroproteção [IC 95%]</b>
<b>Sarampo</b> (título $\geq 255$ mUI/mL)	<b>Pós-dose 1</b>	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	<b>Pós-dose 2</b>	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
<b>Papeira</b> (título $\geq 10$ unidades Ac ELISA/mL)	<b>Pós-dose 1</b>	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	<b>Pós-dose 2</b>	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
<b>Rubéola</b> (título $\geq 10$ UI/mL)	<b>Pós-dose 1</b>	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	<b>Pós-dose 2</b>	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]
<b>Varicela</b> (título $\geq 5$ unidades gp ELISA/mL)	<b>Pós-dose 1</b>	93,1% [90,6; 95,1]	97,0% [95,1; 98,4]	96,5% [94,4; 98,0]
	<b>Pós-dose 2</b>	100% [99,3; 100]	100% [99,2; 100]	100% [99,2; 100]

Os títulos médios geométricos (TMGs) após a segunda dose contra a papeira, rubéola e varicela foram comparáveis em todas as faixas etárias, enquanto os TMGs contra o sarampo foram inferiores em indivíduos que receberam a primeira dose aos 9 meses de idade, comparativamente com indivíduos que receberam a primeira dose aos 11 ou 12 meses de idade.

#### Crianças que receberam uma segunda dose de ProQuad

Em 2 estudos clínicos, 1035 crianças receberam uma segunda dose de ProQuad aproximadamente 3 meses após a primeira dose. As taxas de resposta à vacina foram de 99,4% para o sarampo, 99,9% para a papeira, 98,3% para a rubéola e 99,4% para a varicela ( $\geq 5$  unidades gpELISA/ml). Os títulos médios geométricos (TMGs) após a segunda dose de ProQuad aumentaram cerca de 2 vezes para o sarampo, a papeira e a rubéola e cerca de 41 vezes para a varicela (para informações acerca da segurança, ver secção 4.8).

#### Crianças que receberam 2 doses de ProQuad por via intramuscular ou por via subcutânea

Num ensaio clínico, 405 crianças receberam duas doses de ProQuad, por via intramuscular ou por via subcutânea. Duas doses de ProQuad administradas por via IM foram tão imunogénicas como duas doses administradas por via SC em termos de taxas de resposta humoral e título de anticorpos para sarampo, papeira, rubéola e varicela.

#### Crianças que receberam ProQuad entre os 4 e os 6 anos de idade após a vacinação primária com a Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e com a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc.

A imunogenicidade e a segurança do ProQuad foram avaliadas num estudo clínico que envolveu 799 crianças entre os 4 e os 6 anos de idade que receberam a Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. pelo menos 1 mês antes da inclusão no estudo. Após a dose de ProQuad, os TMGs para o sarampo, papeira, rubéola e varicela foram semelhantes aos observados após a segunda dose da Vacina contra a varicela (Oka/Merck) e da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc., administradas concomitantemente em locais de injeção separados. Adicionalmente, os TMGs para o sarampo, papeira e rubéola foram semelhantes aos observados após a segunda dose da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. administrada concomitantemente com placebo (para informações acerca da segurança, ver secção 4.8).

#### Persistência da resposta imunitária

A persistência dos anticorpos 1 ano após a vacinação foi avaliada num subgrupo de 2108 crianças incluídas num estudo clínico. As taxas de persistência dos anticorpos 1 ano após a vacinação nos

recetores de uma dose única de ProQuad foram de 98,9% (1722/1741) para o sarampo, 96,7% (1676/1733) para a papeira, 99,6% (1796/1804) para a rubéola e 97,5% (1512/1550) para a varicela ( $\geq 5$  unidades gpELISA/ml).

A experiência com a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc., demonstra que os anticorpos contra os vírus do sarampo, papeira e rubéola são ainda detetáveis na maioria dos indivíduos 11 a 13 anos após a primeira dose. Nos estudos clínicos que envolveram indivíduos saudáveis que receberam 1 dose da Vacina contra a varicela (Oka/Merck), ainda foram detetados anticorpos contra a varicela na maioria dos indivíduos avaliados até 10 anos após a vacinação.

#### Estudos observacionais de efetividade a longo prazo da vacina contra a varicela

Dados de vigilância resultantes de dois estudos de efetividade observacionais nos EUA confirmaram que a vacinação generalizada contra a varicela reduz o risco de varicela em aproximadamente 90% e que a proteção é mantida, pelo menos, por 15 anos, em indivíduos vacinados e não vacinados. Estes dados sugerem também que a vacinação contra a varicela pode reduzir o risco de herpes zoster em indivíduos vacinados.

Num primeiro estudo coorte a longo prazo, prospetivo, aproximadamente 7 600 crianças vacinadas em 1995 com a vacina contra a varicela no segundo ano de vida foram seguidas ativamente por 14 anos, a fim de estimar as ocorrências de varicela e herpes zoster. Durante a totalidade do período de seguimento, a incidência de varicela foi aproximadamente 10 vezes inferior nos vacinados do que em crianças da mesma idade no período pré-vacinação (efetividade estimada da vacina para o período de estudo: 73% a 90%). Relativamente ao herpes zoster e durante o período de seguimento, registaram-se menos casos de herpes zoster nos vacinados contra a varicela do que seria esperado pela taxa observada em crianças da mesma idade com infeção prévia pelo vírus selvagem no período pré-vacinação (risco relativo = 0,61; IC 95% 0,43 – 0,89). Os casos de varicela “modificada” (*breakthrough*) e de herpes zoster foram geralmente ligeiros.

Num segundo estudo de vigilância a longo prazo foram conduzidos 5 inquéritos de secção-cruzada relativos à incidência de varicela, durante 15 anos, de 1995 (período pré-vacinação) a 2009, cada um com uma amostra aleatória de cerca de 8 000 crianças e adolescentes com idades entre os 5 e os 19 anos. Os resultados demonstraram uma redução gradual das taxas de varicela de cerca de 90% a 95% (aproximadamente 10 a 20 vezes), de 1995 a 2009, em todos os grupos etários, tanto em crianças e adolescentes vacinados como não vacinados. Adicionalmente, observou-se uma redução das taxas de hospitalização por varicela em todos os grupos etários de aproximadamente 90% (10 vezes).

#### Estudo observacional de vigilância de segurança pós-comercialização

A segurança foi avaliada num estudo observacional que incluiu 69.237 crianças dos 12 meses aos 12 anos de idade, vacinadas com ProQuad, e 69.237 crianças num grupo histórico de comparação ajustado, que foram vacinadas concomitantemente com a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. e a vacina viva contra a varicela (Oka/Merck). Para além de avaliar a incidência de convulsões febris ocorridas nos 30 dias após a primeira dose (ver secção 4.8), o estudo também avaliou a segurança geral de ProQuad no período de 30 dias após a primeira ou a segunda dose. Além do aumento da convulsão febril após a primeira dose, não foram identificadas mais situações respeitantes à segurança após a administração da primeira ou da segunda dose.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados os estudos não clínicos tradicionais, mas não existem preocupações relevantes em termos não clínicos para a segurança clínica para além das informações incluídas nas outras secções do Resumo das Características do Medicamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos Excipientes**

#### Pó

Sacarose  
Gelatina hidrolisada  
Cloreto de sódio  
Sorbitol (E 420)  
Glutamato de sódio  
Fosfato de sódio  
Bicarbonato de sódio  
Fosfato de potássio  
Cloreto de potássio  
Meio 199 com Sais de Hanks  
Meio Essencial Mínimo, Eagle (MEM)  
Neomicina  
Vermelho de fenol  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ureia

#### Veículo

Água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não pode ser misturada com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

Após a reconstituição, a vacina deve ser imediatamente utilizada. Contudo, foi demonstrada estabilidade na utilização durante 30 minutos, quando conservada entre 20°C e 25°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

ProQuad com veículo para reconstituição num frasco para injetáveis:

Pó em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha butílica) e veículo em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com rolha (borracha clorobutílica) em embalagens de 1 e 10 unidades.

ProQuad com veículo para reconstituição numa seringa pré-cheia:



Pó em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha butílica) e veículo numa seringa pré-cheia (vidro Tipo I) com êmbolo-rolha (borracha clorobutílica) e cápsula de fecho na extremidade (borracha butadieno estireno), sem agulha, em embalagens de 1, 10 e 20 unidades.

Pó em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha butílica) e veículo numa seringa pré-cheia (vidro Tipo I), com êmbolo-rolha (borracha clorobutílica) e cápsula de fecho na extremidade (borracha butadieno estireno), com uma ou duas agulhas não acopladas, em embalagens de 1, 10 e 20 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes de misturar com o veículo, o pó da vacina é um aglomerado cristalino compacto, branco a ligeiramente amarelado. O veículo é um líquido incolor transparente. Quando completamente reconstituída, a vacina é um líquido transparente amarelo pálido a rosa claro.

Para reconstituição da vacina, utilize apenas o veículo fornecido, pois este encontra-se isento de conservantes ou de outras substâncias antivirais, as quais poderiam inativar a vacina.

É importante que se utilizem seringas e agulhas estéreis diferentes para cada pessoa, com vista a evitar a transmissão de agentes infecciosos de umas pessoas para as outras.

Deve ser utilizada uma agulha para a reconstituição e uma agulha separada nova para a injeção.

ProQuad não pode ser misturado com outras vacinas na mesma seringa.

### Instruções de reconstituição

#### ProQuad com veículo para reconstituição num frasco para injetáveis:

Retire todo o conteúdo do veículo do frasco para injetáveis para uma seringa. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó. Agite suavemente até completa dissolução.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente para deteção de quaisquer partículas e/ou de aspeto físico anormal. No caso de ser detetada alguma das situações anteriores, a vacina deve ser inutilizada.

**Recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente após reconstituição, para minimizar a perda de potência. Rejeite a vacina reconstituída se não for utilizada no período de 30 minutos.**

#### **Não congelar a vacina reconstituída.**

Retire todo o conteúdo da vacina reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa, mude a agulha e injete todo o volume por via subcutânea ou intramuscular.

#### ProQuad com veículo para reconstituição numa seringa pré-cheia:

Para acoplar a agulha, esta deve colocar-se com firmeza na extremidade da seringa e prender-se rodando um quarto de volta (90°).

Injete todo o conteúdo do veículo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó. Agite suavemente até completa dissolução.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente para detecção de quaisquer partículas e/ou de aspeto físico anormal. No caso de ser detetada alguma das situações anteriores, a vacina deve ser inutilizada.

**Recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente após a reconstituição, de forma a minimizar a perda de potência. Rejeite a vacina reconstituída se esta não for utilizada no período de 30 minutos.**

**Não congelar a vacina reconstituída.**

Retire todo o conteúdo da vacina reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa, mude a agulha e injete todo o volume por via subcutânea ou intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 06 de abril de 2006  
Data da última renovação: 16 de dezembro de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) das substância(s) ativa(s) de origem biológica

Merck Sharp & Dohme LCC  
770 Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania  
19486 EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**ProQuad – Pó em frasco para injetáveis e veículo em frasco para injetáveis – embalagem de 1, 10**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável  
Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém (vivos, atenuados):

Vírus do sarampo estirpe Enders' Edmonston .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B).....  $\geq 4,30 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da varicela estirpe Oka/Merck.....  $\geq 3,99 \log_{10} \text{UFP}$

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, E 420, glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, HCl e NaOH, ureia, água para preparações injetáveis.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável  
1 frasco para injetáveis (pó) + 1 frasco para injetáveis (veículo)  
10 frascos para injetáveis (pó) + 10 frascos para injetáveis (veículo)

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular ou subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis contendo o pó dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Após a reconstituição, use imediatamente ou no espaço de 30 minutos se conservada entre 20°C e 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/323/001 - Embalagem de 1  
EU/1/05/323/002 - Embalagem de 10

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**



PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O VEÍCULO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para ProQuad

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose

**6. OUTROS**

MSD

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**ProQuad – Pó em frasco para injetáveis e veículo em seringa pré-cheia sem agulha– embalagem de 1, 10, 20**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém (vivos, atenuados):

Vírus do sarampo estirpe Enders' Edmonston .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B).....  $\geq 4,30 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da varicela estirpe Oka/Merck.....  $\geq 3,99 \log_{10} \text{UFP}$

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, E 420, glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, HCl e NaOH, ureia, água para preparações injetáveis.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis (pó) + 1 seringa pré-cheia sem agulha (veículo)

10 frascos para injetáveis (pó) + 10 seringas pré-cheias sem agulha (veículo)

20 frascos para injetáveis (pó) + 20 seringas pré-cheias sem agulha (veículo)

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular ou subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis contendo o pó dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Após a reconstituição, use imediatamente ou no espaço de 30 minutos se conservada entre 20°C e 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/323/005 - Embalagem de 1  
EU/1/05/323/006 - Embalagem de 10  
EU/1/05/323/007 - Embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**ProQuad – Pó em frasco para injetáveis e veículo em seringa pré-carregada com 1 agulha não acoplada – embalagem de 1, 10 e 20**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém (vivos, atenuados):

Vírus do sarampo estirpe Enders' Edmonston .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) .....  $\geq 4,30 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da varicela estirpe Oka/Merck .....  $\geq 3,99 \log_{10} \text{UFP}$

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, E 420 glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, HCl e NaOH, ureia, água para preparações injetáveis.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis (pó) + 1 seringa pré-cheia (veículo) + 1 agulha

10 frascos para injetáveis (pó) + 10 seringas pré-cheias (veículo) + 10 agulhas

20 frascos para injetáveis (pó) + 20 seringas pré-cheias (veículo) + 20 agulhas

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular ou subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis contendo o pó dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Após a reconstituição, use imediatamente ou no espaço de 30 minutos se conservada entre 20°C e 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/323/008 - Embalagem de 1  
EU/1/05/323/009 - Embalagem de 10  
EU/1/05/323/012 – Embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**ProQuad – Pó em frasco para injetáveis e veículo em seringa pré-cheia com 2 agulhas não acopladas – embalagem de 1, 10 e 20**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ProQuad pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém (vivos, atenuados):

Vírus do sarampo estirpe Enders' Edmonston .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da papeira estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) .....  $\geq 4,30 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da rubéola estirpe Wistar RA 27/3 .....  $\geq 3,00 \log_{10} \text{TCID}_{50}$   
Vírus da varicela estirpe Oka/Merck .....  $\geq 3,99 \log_{10} \text{UFP}$

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, E 420 glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, HCl e NaOH, ureia, água para preparações injetáveis.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e veículo para suspensão injetável

1 frasco para injetáveis (pó) + 1 seringa pré-cheia (veículo) + 2 agulhas

10 frascos para injetáveis (pó) + 10 seringas pré-cheias (veículo) + 20 agulhas

20 frascos para injetáveis (pó) + 20 seringas pré-cheias (veículo) + 40 agulhas

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular ou subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

### 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar e transportar refrigerado. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis contendo o pó dentro da embalagem exterior para o proteger da luz.

Após a reconstituição, use imediatamente ou no espaço de 30 minutos se conservada entre 20°C e 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/323/010 - Embalagem de 1  
EU/1/05/323/011 - Embalagem de 10  
EU/1/05/323/013 – Embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

ProQuad pó para suspensão injetável  
IM/SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose

**6. OUTRAS**

MSD

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SERINGA COM VEÍCULO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Veículo para ProQuad

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose

**6. OUTRAS**

MSD

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### ProQuad

#### Pó e veículo para suspensão injetável

Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

**Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o seu filho ser vacinado, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é ProQuad e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ProQuad
3. Como utilizar ProQuad
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ProQuad
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é ProQuad e para que é utilizado**

ProQuad é uma vacina que contém os vírus do sarampo, papeira, rubéola e varicela, que foram atenuados. Quando a vacina é administrada a uma pessoa, o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produz anticorpos contra os vírus do sarampo, papeira, rubéola e da varicela. Os anticorpos ajudam a proteger contra as doenças provocadas por estes vírus.

ProQuad é administrado para ajudar a proteger o seu filho contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela. A vacina pode ser administrada a pessoas com idade igual ou superior a 12 meses.

ProQuad também pode ser administrado a crianças a partir dos 9 meses de idade em circunstâncias especiais (para conformidade com esquemas de vacinação nacionais, situações de surtos ou viagem para uma região de elevada prevalência de sarampo).

Embora ProQuad contenha vírus vivos, estes estão demasiado atenuados para provocarem sarampo, papeira, rubéola ou varicela em pessoas saudáveis.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar ProQuad**

##### **Não utilize ProQuad**

- Se a pessoa a ser vacinada tem alergia a qualquer vacina contra a varicela, sarampo, papeira ou rubéola ou a qualquer dos componentes desta vacina (indicados na secção 6) incluindo neomicina.
- Se a pessoa a ser vacinada tem uma doença do sangue ou qualquer tipo de cancro que afete o sistema imunitário.
- Se a pessoa a ser vacinada recebe tratamento ou toma medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (exceto uma terapêutica com uma dose baixa de um corticosteroide para a asma ou uma terapêutica de substituição).
- Se a pessoa a ser vacinada tem o sistema imunitário debilitado devido a uma doença (incluindo a SIDA).

- Se a pessoa a ser vacinada tem antecedentes familiares de imunodeficiência congênita ou hereditária, exceto se a competência imunitária do seu filho estiver demonstrada.
- Se a pessoa a ser vacinada tem tuberculose ativa não tratada.
- Se a pessoa a ser vacinada tem qualquer doença e apresenta febre superior a 38,5°C; contudo, uma febre baixa por si só não é um motivo para adiar a vacinação.
- Se a pessoa a ser vacinada está grávida (além disso, deve evitar-se a gravidez durante 1 mês após a vacinação, ver Gravidez e amamentação).

### **Advertências e precauções**

Se a pessoa que vai ser vacinada apresentou qualquer das seguintes situações, fale com o médico ou farmacêutico antes da administração de ProQuad:

- Uma reação alérgica aos ovos ou a qualquer coisa que contenha ovo.
- Antecedentes ou existem antecedentes familiares de alergias ou convulsões.
- Um efeito indesejável após a vacinação com vacinas contra o sarampo, papeira e/ou rubéola que tenha envolvido o aparecimento frequente de nódulos negros ou de hemorragias mais prolongadas do que o habitual.
- Uma infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) sem apresentar sintomas da doença do VIH. Contudo, a vacinação pode ser menos eficaz do que em pessoas não infetadas (ver **Não utilize ProQuad**).

Se tem uma alteração da coagulação do sangue ou níveis baixos de plaquetas no seu sangue, a injeção será administrada sob a pele.

Em circunstâncias raras é possível apanhar varicela, incluindo varicela grave, através de uma pessoa vacinada com ProQuad. Isto pode ocorrer em pessoas que não foram vacinadas previamente contra a varicela ou que não tiveram varicela, bem como pessoas que se enquadram numa das seguintes categorias:

- Indivíduos com baixa resistência às doenças.
- Mulheres grávidas que não tenham tido varicela ou que não tenham sido vacinadas contra a varicela.
- Recém-nascidos de mães que não tenham tido varicela ou que não tenham sido vacinadas contra a varicela.

Sempre que possível, os indivíduos que foram vacinados com ProQuad devem tentar evitar contacto próximo, durante 6 semanas após a vacinação, com qualquer pessoa que se enquadre numa das categorias acima. Informe o seu médico se espera que uma pessoa de qualquer das categorias acima esteja em contacto próximo com a pessoa a ser vacinada.

Tal como acontece com outras vacinas, ProQuad poderá não proteger completamente todas as pessoas que são vacinadas. Também, se pessoa que vai ser vacinada tiver já estado exposta aos vírus do sarampo, papeira, rubéola ou varicela mas ainda não está doente, ProQuad pode não ser capaz de evitar o aparecimento da doença.

### **Outros medicamentos e ProQuad**

Informe o seu médico ou farmacêutico se a pessoa a ser vacinada estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos (ou outras vacinas).

ProQuad pode ser administrado na mesma altura que outras vacinas infantis tais como a Prevenar, e/ou vacina contra a Hepatite A ou com vacinas contra a difteria, tétano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, ou vacinas contra Hepatite B. Deve ser utilizado um local diferente para administração de cada vacina.

O médico pode atrasar a vacinação durante, pelo menos, 3 meses após transfusões de sangue ou plasma ou após a administração de imunoglobulinas (Ig), ou da imunoglobulina contra a varicela



zoster (IgVZ). Após a vacinação com ProQuad, não devem administrar-se Ig ou a IgVZ durante 1 mês, exceto se indicado pelo seu médico.

Caso seja necessário efetuar uma prova de tuberculina, esta deverá ter lugar algum tempo antes, em simultâneo com, ou 4 a 6 semanas após a vacinação com ProQuad.

Informe o médico se a pessoa a ser vacinada foi recentemente vacinada ou se está prevista qualquer vacinação num futuro próximo. O seu médico determinará quando deverá ser administrado o ProQuad.

Deve evitar-se o uso de salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico, uma substância presente em muitos medicamentos utilizados no alívio da dor e para baixar a febre) durante 6 semanas após a vacinação com ProQuad.

### **Gravidez e amamentação**

ProQuad não deve ser administrado a mulheres grávidas. Após a vacinação, as mulheres em idade fértil devem tomar as precauções necessárias para evitar engravidar durante 1 mês após a vacinação.

As mulheres que estão a amamentar ou pretendem amamentar devem consultar o médico. O médico decidirá se deverá proceder-se à administração de ProQuad.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar esta vacina.

### **ProQuad contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **ProQuad contém potássio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

### **ProQuad contém sorbitol**

Este medicamento contém 16 mg de sorbitol por dose. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

## **3. Como utilizar ProQuad**

ProQuad deve ser injetado no músculo ou sob a pele, na parte externa da coxa ou na parte superior do braço.

Habitualmente para injeções no músculo, prefere-se a zona da coxa em crianças mais pequenas, enquanto que para pessoas mais velhas, a parte superior do braço é o local de injeção preferencial.

Se a pessoa a ser vacinada tem uma alteração da coagulação do sangue ou níveis baixos de plaquetas, a vacina deve ser administrada sob a pele uma vez que pode ocorrer uma hemorragia após a administração no músculo.

ProQuad não deve ser injetado diretamente em nenhum vaso sanguíneo.

ProQuad é administrado por injeção conforme descrito abaixo:

- Indivíduos com idades entre 9 e 12 meses:  
ProQuad pode ser administrado a partir dos 9 meses de idade. Para assegurar uma proteção ótima contra a varicela e o sarampo, devem ser administradas duas doses de ProQuad com um intervalo de, pelo menos, 3 meses.
- Indivíduos com 12 meses ou mais de idade

Para assegurar uma proteção ótima contra a varicela, devem ser administradas duas doses de ProQuad com um intervalo de, pelo menos, 1 mês.

A frequência e número adequado de injeções serão determinados pelo seu médico de acordo com as recomendações oficiais.

**As instruções de reconstituição destinadas aos médicos e profissionais de saúde estão incluídas no fim do folheto informativo.**

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Proquad**

O seu médico decidirá quando deverá ser administrada a dose de que se esqueceu.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todas as vacinas e medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações alérgicas (urticária). Algumas destas reações podem ser graves e podem incluir dificuldade em respirar ou engolir. Se a pessoa vacinada tiver uma reação alérgica, fale imediatamente com o seu médico.

Foram notificados outros efeitos indesejáveis no seguimento da administração de ProQuad e alguns destes foram graves. Estes incluem:

- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): convulsões com febre.
- Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): instabilidade ao andar.

Outros efeitos indesejáveis notificados com ProQuad foram os seguintes:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): queixas no local da injeção incluindo dor/sensibilidade/dorido, vermelhidão, febre (38,9°C ou superior);
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): queixas no local da injeção incluindo inchaço ou nódoa negra; irritabilidade; erupções cutâneas (incluindo erupções cutâneas tipo sarampo, erupções cutâneas tipo varicela e erupção cutânea no local da injeção); infeção respiratória superior; vômitos e diarreia.

Outros efeitos indesejáveis foram notificados com a utilização de pelo menos uma das seguintes formulações: ProQuad, formulações anteriores de vacinas monovalentes ou combinadas contra o sarampo, papeira e rubéola fabricadas pela Merck & Co., Inc., ou vacina viva contra a varicela (Oka/Merck). Estes efeitos indesejáveis incluem:

- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): tosse.
- Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): infeção da pele; varicela.
- Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): hemorragias não habituais ou nódoas negras sob a pele, inchaço dos testículos; sensação de formigamento na pele, herpes zoster; inflamação no cérebro (encefalite); inflamação das membranas que cobrem o cérebro e a espinal medula, não causada por infeção bacteriana (meningite asséptica); alterações graves na pele; acidentes vasculares cerebrais; convulsões sem febre; dor e/ou inchaço nas articulações (que pode ser transitório ou crónico); e inflamação nos pulmões (pneumonia/pneumonite).

O seu médico possui uma lista mais completa dos efeitos indesejáveis do ProQuad e das vacinas que são componentes do ProQuad (vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. e Vacina contra a varicela (Oka/Merck)).

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se a pessoa vacinada tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar ProQuad

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de ProQuad

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

As substâncias ativas são:

Vírus do sarampo<sup>1</sup> estirpe Enders' Edmonston (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub> \*  
Vírus da papeira<sup>1</sup> estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) (vivo, atenuado) ..... não inferior a 4,30 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>  
Vírus da rubéola<sup>2</sup> estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>  
Vírus da varicela<sup>3</sup> estirpe Oka/Merck (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,99 log<sub>10</sub> UFP\*\*

\* dose infecciosa para 50% da cultura tecidular

\*\* unidades formadoras de placas

(<sup>1</sup>) Produzido em células embrionárias de pinto.

(<sup>2</sup>) Produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

(<sup>3</sup>) Produzido em células diploides humanas (MRC-5).

Os outros componentes são:

Pó

Sacarose, gelatina hidrolisada, ureia, cloreto de sódio, sorbitol (E 420), glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Veículo

Água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de ProQuad e conteúdo da embalagem

A vacina é um pó para suspensão injetável contido num frasco para injetáveis unidose, o qual deve ser misturado com o veículo fornecido com o frasco para injetáveis do pó.

O pó é um aglomerado cristalino compacto, branco a ligeiramente amarelado e o veículo é um líquido incolor transparente.

O ProQuad está disponível em embalagens de 1 e em embalagens de 10. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante responsável pela libertação de lotes: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420.233.010.111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: +36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. Zo.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Τηλ: +80000 673 (357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386.1.520.4201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421.2.58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Antes de misturar com o veículo, a vacina em pó apresenta-se sob a forma de um aglomerado cristalino compacto, branco a ligeiramente amarelado. O veículo é um líquido incolor transparente. Quando completamente reconstituída, a vacina é um líquido transparente amarelo pálido a rosa claro.

Para reconstituição da vacina, utilize apenas o veículo fornecido, pois este encontra-se isento de conservantes ou de outras substâncias antivirais, as quais poderiam inativar a vacina.

É importante utilizar uma seringa estéril e agulha separadas por cada indivíduo para prevenir a transmissão de agentes infecciosos de um indivíduo para outro.

Deve ser utilizada uma agulha para a reconstituição e uma agulha separada nova para a injeção.

ProQuad não pode ser misturado numa seringa com outras vacinas.

### **Instruções de reconstituição**

Retire todo o conteúdo do frasco para injetáveis do veículo para uma seringa. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó. Agite suavemente até completa dissolução.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente para deteção de quaisquer partículas e/ou de aspeto físico anormal. No caso de ser detetada alguma destas situações, a vacina deve ser inutilizada.

**Recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente após reconstituição, para minimizar a perda de potência. Rejeite a vacina reconstituída se não for utilizada no período de 30 minutos.**

**Não congelar a vacina reconstituída.**

Retire todo o conteúdo da vacina reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa, mude a agulha e injete todo o volume por via subcutânea ou intramuscular.

Qualquer produto não utilizado ou material utilizado deve ser rejeitado em conformidade com os requisitos em vigor.

**Ver também a secção 3 Como utilizar ProQuad.**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### ProQuad

#### Pó e veículo para suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela (viva)

**Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o seu filho ser vacinado, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é ProQuad e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ProQuad
3. Como utilizar ProQuad
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ProQuad
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é ProQuad e para que é utilizado**

ProQuad é uma vacina que contém os vírus do sarampo, papeira, rubéola e varicela, que foram atenuados. Quando a vacina é administrada a uma pessoa, o sistema imunitário (as defesas naturais do organismo) produz anticorpos contra os vírus do sarampo, papeira, rubéola e da varicela. Os anticorpos ajudam a proteger contra as doenças provocadas por estes vírus.

ProQuad é administrado para ajudar a proteger o seu filho contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela. A vacina pode ser administrada a pessoas com idade igual ou superior a 12 meses.

ProQuad também pode ser administrado a crianças a partir dos 9 meses de idade em circunstâncias especiais (para conformidade com esquemas de vacinação nacionais, situações de surtos ou viagem para uma região de elevada prevalência de sarampo).

Embora ProQuad contenha vírus vivos, estes estão demasiado atenuados para provocarem sarampo, papeira, rubéola ou varicela em pessoas saudáveis.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar ProQuad**

##### **Não utilize ProQuad**

- Se a pessoa a ser vacinada tem alergia a qualquer vacina contra a varicela, sarampo, papeira ou rubéola ou a qualquer dos componentes desta vacina (indicados na secção 6) incluindo neomicina.
- Se a pessoa a ser vacinada tem uma doença do sangue ou qualquer tipo de cancro que afete o sistema imunitário.
- Se a pessoa a ser vacinada recebe tratamento ou toma medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário (exceto uma terapêutica com uma dose baixa de um corticosteroide para a asma ou uma terapêutica de substituição).
- Se a pessoa a ser vacinada tem o sistema imunitário debilitado devido a uma doença (incluindo a SIDA).

- Se a pessoa a ser vacinada tem antecedentes familiares de imunodeficiência congénita ou hereditária, exceto se a competência imunitária do seu filho estiver demonstrada.
- Se a pessoa a ser vacinada tem tuberculose ativa não tratada.
- Se a pessoa a ser vacinada tem qualquer doença e apresenta febre superior a 38,5°C; contudo, uma febre baixa por si só não é um motivo para adiar a vacinação.
- Se a pessoa a ser vacinada está grávida (além disso, deve evitar-se a gravidez durante 1 mês após a vacinação, ver Gravidez e amamentação).

### **Advertências e precauções**

Se a pessoa que vai ser vacinada apresentou qualquer das seguintes situações, fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração de ProQuad:

- Uma reação alérgica aos ovos ou a qualquer coisa que contenha ovo.
- Antecedentes ou existem antecedentes familiares de alergias ou convulsões.
- Um efeito indesejável após a vacinação com vacinas contra o sarampo, papeira e/ou rubéola que tenha envolvido o aparecimento frequente de nódos negros ou de hemorragias mais prolongadas do que o habitual.
- Uma infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) sem apresentar sintomas da doença do VIH. Contudo, a vacinação pode ser menos eficaz do que em pessoas não infetadas (ver **Não utilize ProQuad**).

Se tem uma alteração da coagulação do sangue ou níveis baixos de plaquetas no seu sangue, a injeção será administrada sob a pele.

Em circunstâncias raras é possível apanhar varicela, incluindo varicela grave, através de uma pessoa vacinada com ProQuad. Isto pode ocorrer em pessoas que não foram vacinadas previamente contra a varicela ou que não tiveram varicela, bem como pessoas que se enquadram numa das seguintes categorias:

- Indivíduos com baixa resistência às doenças.
- Mulheres grávidas que não tenham tido varicela ou que não tenham sido vacinadas contra a varicela.
- Recém-nascidos de mães que não tenham tido varicela ou que não tenham sido vacinadas contra a varicela.

Sempre que possível, os indivíduos que foram vacinados com ProQuad devem tentar evitar contacto próximo, durante 6 semanas após a vacinação, com qualquer pessoa que se enquadre numa das categorias acima. Informe o seu médico se espera que uma pessoa de qualquer das categorias acima esteja em contacto próximo com a pessoa a ser vacinada.

Tal como acontece com outras vacinas, ProQuad poderá não proteger completamente todas as pessoas que são vacinadas. Também, se pessoa que vai ser vacinada tiver já estado exposta aos vírus do sarampo, papeira, rubéola ou varicela mas ainda não está doente, ProQuad pode não ser capaz de evitar o aparecimento da doença.

### **Outros medicamentos e ProQuad**

Informe o seu médico ou farmacêutico se a pessoa a ser vacinada estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos (ou outras vacinas).

ProQuad pode ser administrado na mesma altura que outras vacinas infantis tais como a Prevenar, e/ou vacina contra a Hepatite A ou com vacinas contra a difteria, tetano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, ou vacinas contra Hepatite B. Deve ser utilizado um local diferente para administração de cada vacina.

O médico pode atrasar a vacinação durante, pelo menos, 3 meses após transfusões de sangue ou plasma ou após a administração de imunoglobulinas (Ig), ou da imunoglobulina contra a varicela zoster (IgVZ). Após a vacinação com ProQuad, não devem administrar-se Ig ou a IgVZ durante 1 mês, exceto se indicado pelo seu médico.



Caso seja necessário efetuar uma prova de tuberculina, esta deverá ter lugar algum tempo antes, em simultâneo com, ou 4 a 6 semanas após a vacinação com ProQuad.

Informe o médico se a pessoa a ser vacinada foi recentemente vacinado ou se está prevista qualquer vacinação num futuro próximo. O seu médico determinará quando deverá ser administrado o ProQuad.

Deve evitar-se o uso de salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico, uma substância presente em muitos medicamentos utilizados no alívio da dor e para baixar a febre) durante 6 semanas após a vacinação com ProQuad.

### **Gravidez e amamentação**

ProQuad não deve ser administrado a mulheres grávidas. Após a vacinação, as mulheres em idade fértil devem tomar as precauções necessárias para evitar engravidar durante 1 mês após a vacinação.

As mulheres que estão a amamentar ou pretendem amamentar devem consultar o médico. O médico decidirá se deverá proceder-se à administração de ProQuad.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar esta vacina.

### **ProQuad contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **ProQuad contém potássio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

### **ProQuad contém sorbitol**

Este medicamento contém 16 mg de sorbitol por dose. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

## **3. Como utilizar ProQuad**

ProQuad deve ser injetado no músculo ou sob a pele, na parte externa da coxa ou na parte superior do braço.

Habitualmente para injeções no músculo, prefere-se a zona da coxa em crianças mais pequenas, enquanto que para pessoas mais velhas, a parte superior do braço é o local de injeção preferencial.

Se a pessoa a ser vacinada tem uma alteração da coagulação do sangue ou níveis baixos de plaquetas, a vacina deve ser administrada sob a pele uma vez que pode ocorrer uma hemorragia após a administração no músculo.

ProQuad não deve ser injetado diretamente em nenhum vaso sanguíneo.

ProQuad é administrado por injeção conforme descrito abaixo:

- Indivíduos com idades entre 9 e 12 meses:  
ProQuad pode ser administrado a partir dos 9 meses de idade. Para assegurar uma proteção ótima contra a varicela e o sarampo, devem ser administradas duas doses de ProQuad com um intervalo de, pelo menos, 3 meses.
- Indivíduos com 12 meses ou mais de idade

Para assegurar uma proteção ótima contra a varicela, devem ser administradas duas doses de ProQuad com um intervalo de, pelo menos, 1 mês.

A frequência e número adequado de injeções serão determinados pelo seu médico de acordo com as recomendações oficiais.

**As instruções de reconstituição destinadas aos médicos e profissionais de saúde estão incluídas no fim do folheto informativo.**

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Proquad**

O seu médico decidirá quando deverá ser administrada a dose de que se esqueceu.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todas as vacinas e medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer reações alérgicas (urticária). Algumas destas reações podem ser graves e podem incluir dificuldade em respirar ou engolir. Se a pessoa vacinada tiver uma reação alérgica, fale imediatamente com o seu médico.

Foram notificados outros efeitos indesejáveis no seguimento da administração de ProQuad e alguns destes foram graves. Estes incluem:

- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): convulsões com febre.
- Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): instabilidade ao andar.

Outros efeitos indesejáveis notificados com ProQuad foram os seguintes:

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): queixas no local da injeção incluindo dor/sensibilidade/dorido, vermelhidão, febre (38,9°C ou superior);
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): queixas no local da injeção incluindo inchaço ou nódoa negra; irritabilidade; erupções cutâneas (incluindo erupções cutâneas tipo sarampo, erupções cutâneas tipo varicela e erupção cutânea no local da injeção); infeção respiratória superior; vômitos e diarreia.

Outros efeitos indesejáveis foram notificados com a utilização de pelo menos uma das seguintes formulações: ProQuad, formulações anteriores de vacinas monovalentes ou combinadas contra o sarampo, papeira e rubéola fabricadas pela Merck & Co., Inc., ou vacina viva contra a varicela (Oka/Merck). Estes efeitos indesejáveis incluem:

- Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): tosse.
- Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): infeção da pele; varicela.
- Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): hemorragias não habituais ou nódoas negras sob a pele, inchaço dos testículos; sensação de formigueiro na pele, herpes zoster; inflamação no cérebro (encefalite); inflamação das membranas que cobrem o cérebro e a espinal medula, não causada por infeção bacteriana (meningite assética); alterações graves na pele; acidentes vasculares cerebrais; convulsões sem febre; dor e/ou inchaço nas articulações (que pode ser transitório ou crónico); e inflamação nos pulmões (pneumonia/pneumonite).

O seu médico possui uma lista mais completa dos efeitos indesejáveis do ProQuad e das vacinas que são componentes do ProQuad (vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck & Co., Inc. e Vacina contra a varicela (Oka/Merck)).

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se a pessoa vacinada tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar ProQuad**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C-8°).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de ProQuad**

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

As substâncias ativas são:

Vírus do sarampo<sup>1</sup> estirpe Enders' Edmonston (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>\*  
Vírus da papeira<sup>1</sup> estirpe Jeryl Lynn™ (Nível B) (vivo, atenuado) ..... não inferior a 4,30 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>  
Vírus da rubéola<sup>2</sup> estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,00 log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>  
Vírus da varicela<sup>3</sup> estirpe Oka/Merck (vivo, atenuado) ..... não inferior a 3,99 log<sub>10</sub> UFP\*\*

\* dose infecciosa para 50% da cultura tecidular

\*\* unidades formadoras de placas

(<sup>1</sup>) Produzido em células embrionárias de pinto.

(<sup>2</sup>) Produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

(<sup>3</sup>) Produzido em células diploides humanas (MRC-5).

Os outros componentes são:

Pó

Sacarose, gelatina hidrolisada, ureia, cloreto de sódio, sorbitol (E 420), glutamato de sódio, fosfato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de potássio, meio 199 com Sais de Hanks, MEM, neomicina, vermelho de fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Veículo

Água para preparações injetáveis.

## Qual o aspeto de ProQuad e conteúdo da embalagem

A vacina é um pó para suspensão injetável contido num frasco para injetáveis unidose, o qual deve ser misturado com o veículo fornecido com o frasco para injetáveis do pó.

O pó é um aglomerado cristalino compacto, branco a ligeiramente amarelado e o veículo é um líquido incolor transparente.

O ProQuad está disponível em embalagens de 1, 10 e 20. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante responsável pela libertação de lotes: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o. Tel.:  
+420.233.010.111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: +36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Τηλ: +80000 673 (357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. Zo.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386.1.520.4201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421.2.58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**As seguintes informações destinam-se apenas aos profissionais de saúde:**

Antes de misturar com o veículo, a vacina em pó apresenta-se sob a forma de um aglomerado cristalino compacto branco a ligeiramente amarelado. O veículo é um líquido incolor transparente. Quando completamente reconstituída, a vacina é um líquido transparente amarelo pálido a rosa claro.

Para reconstituição da vacina, utilize apenas o veículo fornecido, pois este encontra-se isento de conservantes ou de outras substâncias antivirais, as quais poderiam inativar a vacina.

É importante utilizar uma seringa estéril e agulha separadas por cada indivíduo para prevenir a transmissão de agentes infecciosos de um indivíduo para outro.

Deve ser utilizada uma agulha para a reconstituição e uma agulha separada nova para a injeção.

ProQuad não pode ser misturado numa seringa com outras vacinas.

**Instruções de reconstituição**

Para acoplar a agulha, esta deve colocar-se com firmeza na extremidade da seringa e prender-se rodando um quarto de volta (90°).

Injete todo o conteúdo do veículo da seringa pré-cheia no frasco para injetáveis que contém o pó. Agite suavemente até completa dissolução.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente para deteção de quaisquer partículas e/ou de aspeto físico anormal. No caso de ser detetada alguma das situações anteriores, a vacina deve ser inutilizada.

**Recomenda-se que a vacina seja administrada imediatamente após a reconstituição, de forma a minimizar a perda de potência. Rejeite a vacina reconstituída se esta não for utilizada no período de 30 minutos.**

**Não congelar a vacina reconstituída.**

Retire todo o conteúdo da vacina reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa, mude a agulha e injete todo o volume por via subcutânea ou intramuscular.

Qualquer produto não utilizado ou material utilizado deve ser rejeitado em conformidade com os requisitos em vigor.

**Ver também a secção 3 Como utilizar ProQuad.**