

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ProQuad® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
ProQuad® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Masern-Virus¹, Stamm Enders' Edmonston (lebend, attenuiert): mind. 3,00 log₁₀ ZKID₅₀*
Mumps-Virus¹, Stamm Jeryl-Lynn® (Level B) (lebend, attenuiert): mind. 4,30 log₁₀ ZKID₅₀*
Röteln-Virus², Stamm Wistar RA 27/3 (lebend, attenuiert): mind. 3,00 log₁₀ ZKID₅₀*
Varicella-Virus³, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert): mind. 3,99 log₁₀ PBE**

* Zellkulturinfektiöse Dosis 50 %

** Plaquebildende Einheiten

¹ Gezüchtet in Hühnerembryozellen

² Gezüchtet in humanen diploiden Lungenfibroblasten (WI-38)

³ Gezüchtet in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

Dieser Impfstoff kann Spuren von rekombinantem Humanalbumin (rHA) enthalten.
Dieser Impfstoff enthält Spuren von Neomycin. Siehe Abschnitt 4.3.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieser Impfstoff enthält 16 Milligramm Sorbitol pro Dosis. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Vor der Rekonstitution liegt das Pulver als weißer bis blassgelber kompakter kristalliner Pulverkuchen vor; das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ProQuad ist indiziert zur gleichzeitigen akuten Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen bei Personen ab 12 Monaten.

ProQuad kann unter besonderen Umständen (z.B. in Übereinstimmung mit entsprechenden nationalen Impfempfehlungen, bei Ausbruchsituationen oder bei Reisen in eine Region mit hoher Masern-Prävalenz) ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

ProQuad sollte gemäß den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

- Personen ab 12 Monaten
Personen ab 12 Monaten sollten zwei Dosen ProQuad erhalten oder eine Dosis

ProQuad, gefolgt von einer zweiten Dosis eines monovalenten Varizellen-Impfstoffs, um einen optimalen Schutz vor Varizellen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.1). Zwischen der ersten und zweiten Dosis von Virus-Lebendimpfstoffen muss ein Mindestabstand von einem Monat eingehalten werden. Die zweite Dosis sollte vorzugsweise innerhalb von drei Monaten nach der ersten Dosis verabreicht werden.

- Personen im Alter von 9 bis 12 Monaten Daten zur Immunogenität und Sicherheit zeigen, dass ProQuad unter bestimmten Umständen Säuglingen im Alter von 9 bis 12 Monaten verabreicht werden kann (z.B. wenn dies den offiziellen Impfempfehlungen entspricht oder ein früher Impfschutz für notwendig gehalten wird). In diesen Fällen sollte diesen Personen zur Erzielung eines optimalen Impfschutzes gegen Masern und Varizellen im Abstand von mindestens drei Monaten eine zweite Dosis ProQuad verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- Personen im Alter von weniger als 9 Monaten
Die Verabreichung von ProQuad an Personen dieser Altersgruppe ist nicht indiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von ProQuad bei Kindern unter 9 Monaten wurde nicht untersucht.

Wenn zuvor ein Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff und ein Varizellen-Impfstoff verabreicht wurden, kann ProQuad als 2. Dosis verabreicht werden.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär (i.m.) oder subkutan (s.c.) injiziert.

Die Anwendung erfolgt bei jüngeren Kindern vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels und bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Bereich des Deltamuskels am Oberarm.

Der Impfstoff sollte Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutgerinnungsstörungen subkutan verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Rekonstitution des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen Varizellen-Impfstoff oder gegen einen Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich Neomycin (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

Pathologische Blutbildveränderungen, Leukämie, Lymphome jeglicher Art oder andere Malignome mit Auswirkung auf das hämatopoetische oder lymphatische System.

Behandlung mit Immunsuppressiva (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden) (siehe Abschnitt 4.8). ProQuad ist nicht kontraindiziert bei Personen mit topischer oder niedrig dosierter parenteraler

Kortikosteroidtherapie (z.B. zur Asthma- prophylaxe oder als Substitutionstherapie).

Schwere humorale oder zelluläre Immundefizienz (angeboren oder erworben), z.B. schwere kombinierte Immundefizienz, Agammaglobulinämie und AIDS oder symptomatische HIV-Infektion oder ein altersspezifischer CD4+T-Lymphozyten-Anteil von < 25 % (bei Säuglingen im Alter < 12 Monate), < 20 % (bei Kindern im Alter 12–35 Monate), < 15 % (bei Kindern im Alter 36–59 Monate) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei stark immungeschwächten Patienten, die versehentlich einen Impfstoff mit Masern-Komponente erhielten, wurden Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis, Pneumonitis und Todesfälle als direkte Folge einer durch das Impfivirus ausgelösten disseminierten Masern-Infektion berichtet.

Kongenitale oder erbliche Immunschwäche in der Familienanamnese, es sei denn, die zu impfende Person hat ein nachgewiesenermaßen intaktes Immunsystem.

Aktive, unbehandelte Tuberkulose. Die Impfung mit einem Masern-Lebendimpfstoff führte bei Kindern unter tuberkulostatischer Therapie nicht zu einer Exazerbation der Tuberkulose. Es gibt bisher keine Studien über die Auswirkungen von Masern-Impfstoffen auf Kinder mit unbehandelter Tuberkulose.

Bei Erkrankungen mit Fieber > 38,5 °C sollte die Impfung verschoben werden.

Schwangerschaft. Darüber hinaus sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs sollten geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Die Masern- und die Mumps-Komponente des Lebendimpfstoffs werden in Hühnerembryo-Zellkulturen gezüchtet. Bei Personen mit bekannten anaphylaktischen, anaphylaktoiden oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (wie Nesselsucht, Schwellungen im Mund- und Rachenraum, Atembeschwerden, Blutdruckabfall oder Schock) nach Verzehr von Hühnereiern besteht daher möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp. Wird eine Impfung für diese Personen in Erwägung gezo- gen, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

ProQuad sollte bei Personen mit Krampfanfällen oder zerebralen Schädigungen in der Eigen- oder Familienanamnese mit Vorsicht angewendet werden. Der Arzt sollte aufmerksam auf eine mögliche Temperatur-

erhöhung nach Verabreichung des Impfstoffs achten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Personen unter 12 Monaten, die während eines Masern-Ausbruchs einen Impfstoff mit einer Masern-Komponente erhielten oder aus einem anderen Grund geimpft wurden, kann der Imperforfolg aufgrund zirkulierender maternaler Antikörper und/oder der Unreife des Immunsystems unzureichend sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Nach Impfung mit ProQuad sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine salicylathaltigen Präparate angewendet werden, da nach Anwendung von salicylathaltigen Präparaten während einer Infektion mit Varicella-Wildtyp-Virus über das Auftreten des Reye-Syndroms berichtet wurde.

Nach Impfung mit ProQuad sind möglicherweise nicht alle Personen geschützt.

Übertragung

7 bis 28 Tage nach Verabreichung des Impfstoffs kommt es bei der Mehrzahl der Geimpften zur Ausscheidung von kleinen Mengen des attenuierten Röteln-Impfivirus aus dem Nasen- oder Rachenraum. Es gibt keinen gesicherten Nachweis dafür, dass auf diesem Weg ausgeschiedene Impfviren auf empfängliche Personen, die Kontakt mit geimpften Personen haben, übertragen werden. Daher wird eine Übertragung durch engen körperlichen Kontakt zwar als theoretische Möglichkeit angesehen, jedoch nicht als signifikantes Risiko betrachtet. Die Übertragung des Röteln-Impfivirus über die Muttermilch auf Säuglinge, allerdings ohne Anzeichen einer Erkrankung, ist dokumentiert (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt keine Berichte über eine Übertragung des Enders' Edmonston-Masern-Virus-Stamms oder des Jeryl-Lynn®-Mumps-Virus-Stamms von Geimpften auf empfängliche Personen.

Beobachtungen nach Markteinführung lassen vermuten, dass in seltenen Fällen die Übertragung des Varicella-Impfivirus (Stamm Oka/Merck) zwischen Impfstoff-Empfängern (die einen Varizellen-ähnlichen Ausbruch entwickeln oder nicht) und Kontaktpersonen (einschließlich gesunder, aber auch Hochrisiko-Personen) erfolgt, die für Varizellen anfällig sind, was zu einer Varizelleninfektion einschließlich einer disseminierten Krankheit führt (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den für Varizellen empfänglichen Hochrisiko-Personen gehören:

- Immunsupprimierte Personen (siehe Abschnitt 4.3)
- Schwangere ohne dokumentierte Varizellen-Anamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen
- Neugeborene von Müttern ohne dokumentierte Varizellen-Anamnese oder ohne Laborbefunde, die eine frühere Infektion belegen

Geimpfte Personen sollten möglichst bis zu 6 Wochen nach der Impfung enge Kontakte mit für Varizellen empfänglichen Hochrisiko-Personen vermeiden. Wenn ein solcher Kontakt nicht vermieden werden kann, sollte das potenzielle Risiko einer Übertragung des Impfivirus gegen das Risiko der Ansteckung und nachfolgenden Übertragung des

Varicella-Wildtyp-Virus abgewogen werden.

Thrombozytopenie

Dieser Impfstoff sollte Personen mit Thrombozytopenie oder anderen Blutgerinnungsstörungen subkutan verabreicht werden, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Verabreichung zu einer Blutung kommen kann.

In klinischen Studien wurde über keine Fälle einer neu aufgetretenen oder einer Verschlechterung einer vorbestehenden Thrombozytopenie bei mit ProQuad geimpften Personen berichtet. In der Post-Marketing-Beobachtung wurden Fälle von Thrombozytopenie nach Erstimpfung mit ProQuad berichtet. Außerdem wurden Fälle von Thrombozytopenien nach Erst- oder Wiederholungsimpfung mit Masern-Impfstoff, Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff und Varizellen-Impfstoff berichtet. Post-Marketing-Erfahrungen mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff weisen darauf hin, dass sich eine bestehende Thrombozytopenie nach der Impfung möglicherweise verschlimmern kann. Außerdem können Personen, die nach der ersten Dosis eines Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoffs eine Thrombozytopenie entwickeln, nach weiteren Dosen erneut eine Thrombozytopenie entwickeln. Durch serologische Untersuchung kann festgestellt werden, ob weitere Dosen des Impfstoffs benötigt werden. Vor der Verabreichung von ProQuad an solche Personen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Fieberkrämpfe

Zwischen Tag 5 und Tag 12 nach Verabreichung der ersten Dosis eines tetravalenten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfstoffs wurde im Vergleich zur gleichzeitigen Gabe von Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellen-Impfstoffen bei Kindern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fieberkrämpfen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Sonstiges

Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (Patienten mit asymptomatischer HIV-Infektion, IgG-Subklassendefekten, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung und Erkrankungen, die mit einem Komplementdefekt einhergehen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, für die keine Kontraindikation zur Impfung besteht (siehe Abschnitt 4.3), ist die Immunantwort möglicherweise schwächer als bei immunkompetenten Patienten. Daher können einige dieser Patienten bei Kontakt mit Masern, Mumps, Röteln oder Varizellen erkranken, auch wenn sie geimpft sind. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen von Masern, Parotitis, Röteln und Varizellen überwacht werden.

Postexpositionelle Prophylaxe

Klinische Daten über die Anwendung von ProQuad nach einer Masern-, Mumps-, Röteln- oder Varizellen-Exposition liegen nicht vor. Die wirksame postexpositionelle Prophylaxe von Varizellen und Masern konnte

jedoch für Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) beziehungsweise für Impfstoffe mit Masern-Komponente von Merck & Co., Inc. nachgewiesen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d.h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Sorbitol

Die additive Wirkung gleichzeitig angewandter Sorbitol- (oder Fructose-)haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Beeinflussung von Laborbefunden siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zwischen der Verabreichung eines Virus-Lebendimpfstoffs und ProQuad sollte ein Mindestabstand von einem Monat liegen.

Nach der Impfung mit ProQuad sollten über einen Zeitraum von 6 Wochen keine salicylathaltigen Präparate angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Immunglobulin (Ig) oder Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZlg) dürfen nicht gleichzeitig mit ProQuad verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Immunglobulinen und ProQuad kann die zu erwartende Immunantwort beeinträchtigen. Die Impfung sollte frühestens 3 Monate nach Blut- oder Plasmarefusionen oder der Gabe von Immunglobulinen (Ig) erfolgen. Der zeitliche Abstand zwischen Transfusion bzw. Immunglobulin-Gabe und Impfung hängt jedoch von der Art der Transfusion sowie der Indikation bzw. der Dosierung des Immunglobulins ab (z.B. 5 Monate bei VZlg).

Die Verabreichung von Blutprodukten mit Varicella-Zoster-Virus-Antikörpern, einschließlich VZlg oder anderen Immunglobulin-Präparaten, innerhalb eines Monats nach Impfung mit ProQuad kann die Immunantwort abschwächen und somit die protektive Wirksamkeit verringern. Die Verabreichung derartiger Produkte sollte daher nach der Impfung mit ProQuad einen Monat lang vermieden werden, es sei denn, die Verabreichung ist unumgänglich.

Nach Impfung mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoffen kann die Empfindlichkeit von Tuberkulin-Hauttestsungen vorübergehend vermindert sein. Wenn ein Tuberkulintest durchgeführt werden soll, wird daher empfohlen, diesen Test entweder vor, gleichzeitig mit oder mindestens 4 bis 6 Wochen nach der Impfung mit ProQuad durchzuführen.

Zeitgleiche Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Klinische Studien haben gezeigt, dass ProQuad zeitgleich (jedoch an unterschiedlichen Injektionsstellen) verabreicht werden kann mit Prevenar und/oder Hepatitis-A-

Impfstoff oder mit monovalenten Impfstoffen oder Kombinationsimpfstoffen, die Diphtherie-, Tetanus-, azelluläres Pertussis-, *Haemophilus influenzae*-b-, inaktiviertes Polio- myelitis- oder Hepatitis-B-Antigen enthalten. In diesen klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Immunantworten unbeeinflusst blieben. Die Sicherheitsprofile der verabreichten Impfstoffe waren vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Impfstoffen ist die Datenlage unzureichend.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangere Frauen dürfen nicht mit ProQuad geimpft werden.

Studien über die Anwendung von ProQuad bei Schwangeren wurden nicht durchgeführt. Es ist daher nicht bekannt, ob ProQuad schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt.

Nach der Impfung sollte eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden. Frauen, die schwanger werden möchten, sollte empfohlen werden, die Schwangerschaft zu verschieben.

Stillzeit

Studien haben gezeigt, dass stillende Mütter, die postpartal mit einem attenuierten Röteln-Lebendimpfstoff geimpft wurden, das Virus mit der Muttermilch ausscheiden und so auf ihre Säuglinge übertragen können. Keiner der Säuglinge, bei denen eine Röteln-Infektion serologisch nachgewiesen wurde, zeigte Symptome einer Röteln-Erkrankung. Es gibt keinen Nachweis dafür, dass Varicella-Impfviren mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Masern- oder Mumps-Impfviren mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Daher sollte sorgfältig abgewogen werden, ob ProQuad an stillende Mütter verabreicht wird.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit ProQuad nicht durchgeführt. Es wurde nicht untersucht, ob ProQuad möglicherweise die Fertilität beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. ProQuad hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In 5 klinischen Studien wurden 6.038 Kinder von 12 bis einschließlich 23 Monaten mit ProQuad ohne gleichzeitige Gabe anderer Impfstoffe geimpft. Kinder, die an

diesen Studien teilnahmen, erhielten entweder die jetzige kühlenschrankstabile Form oder eine frühere Formulierung von ProQuad. Die Kinder wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen nach der Impfung beobachtet. Nach einer Dosis war das Nebenwirkungsprofil beider Impfstoff-Formulierungen vergleichbar. Die einzigen impfstoffbezogenen systemischen Nebenwirkungen, die in signifikant höherer Zahl beobachtet wurden bei Kindern, die mit der früheren Formulierung von ProQuad geimpft worden waren, als bei Kindern, die den Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff von Merck & Co., Inc. und den Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) erhalten hatten, waren Fieber ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ rektal oder subjektiv erhöht) und ein masernartiger Ausschlag. Sowohl Fieber als auch der masernartige Ausschlag traten meist zwischen 5 und 12 Tagen nach der Impfung auf, waren nur von kurzer Dauer und klangen ohne weitere Folgen ab. Schmerz/schmerzhafte Spannung/Schmerzhaftheit an der Injektionsstelle traten bei Kindern, die mit ProQuad geimpft wurden, signifikant weniger häufig auf.

Die einzige impfstoffbezogene Nebenwirkung, die häufiger bei mit ProQuad Geimpften auftrat als bei Personen, die mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., geimpft wurden, war Ausschlag an der Injektionsstelle.

Nach der alleinigen Verabreichung von ProQuad betrug der Anteil der beobachteten Fälle mit Fieber ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ rektal) in 7 klinischen Studien 10,1% bis 39,4%. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der gemeldeten Fieber-Fälle ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ rektal) nach zeitgleicher Verabreichung von ProQuad mit Prevenar und/oder Hepatitis-A-Impfstoff in 3 klinischen Studien zwischen 15,2% und 27,2%.

In einer klinischen Studie mit ProQuad bei zeitgleicher Verabreichung von Infanrix Hexa betrug die Häufigkeit von Fieber ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ rektal) bei zeitgleicher Gabe 69,3%, bei alleiniger Gabe von ProQuad 61,1% und bei alleiniger Gabe von Infanrix Hexa 57,3%. Die Häufigkeit von Fieber ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ rektal) betrug nach gleichzeitiger Gabe 22,6%, nach alleiniger Gabe von ProQuad 20,5% und nach alleiniger Gabe von Infanrix Hexa 15,9%.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von ProQuad war vergleichbar, unabhängig davon, ob ProQuad allein verabreicht wurde oder nicht.

Kinder, die eine zweite Dosis ProQuad erhalten

In acht klinischen Studien waren die insgesamt ermittelten Nebenwirkungsraten nach einer zweiten Dosis ProQuad generell gleich oder niedriger als nach der ersten Dosis. In drei dieser Studien traten Erythem an der Injektionsstelle und Schwellung nach der zweiten Dosis signifikant häufiger auf als nach der ersten Dosis. In den übrigen fünf Studien trat jede dieser Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis ähnlich häufig auf wie nach der ersten Dosis. Fieber war in allen acht Studien nach der zweiten Dosis weniger häufig als nach der ersten Dosis.

Kinder, die ProQuad intramuskulär erhielten. Das generelle Verträglichkeitsprofil bei Verabreichung i.m. und s.c. war vergleichbar, allerdings traten in der i.m.-Gruppe bei einer geringeren Anzahl von Probanden Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach jeder Dosis auf (siehe Studienbeschreibung in Abschnitt 5.1).

Kinder von 4 bis einschließlich 6 Jahren, die ProQuad nach Erstimpfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., erhielten

Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen in der ProQuad Gruppe waren vergleichbar mit denen in den Gruppen, die Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., erhielten (siehe Studienbeschreibung in Abschnitt 5.1).

Es wurden keine spezifischen Studien zur Impfung mit ProQuad an Personen ab 2 Jahren durchgeführt, die nicht mit Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellen-Impfstoffen vorgeimpft waren.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die nach der Verabreichung von ProQuad berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerz/schmerzhafte Spannung/Schmerzhaftheit, Rötung, Schwellung oder Blutergüsse; Fieber ($\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ rektal); Irritationen; Exanthem einschließlich masernähnliches Exanthem, varizellenartiges Exanthem und Exanthem an der Injektionsstelle; Infektion der oberen Atemwege; Erbrechen und Diarröh.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von den Prüfärzten wurden folgende Nebenwirkungen nach Verabreichung einer Dosis ProQuad als impfstoffbezogen bewertet. Unerwünschte Ereignisse mit dem Symbol (†) wurden in den klinischen Studien aktiv abgefragt. Weitere unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung von ProQuad und/oder in klinischen Studien und nach Zulassung des MMR-Kombinationsimpfstoffs von Merck & Co., Inc., der monovalenten Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffe von Merck & Co., Inc. oder des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Oka/Merck) berichtet. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse wird als „nicht bekannt“ eingestuft, sofern sie aufgrund der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden kann.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle Seiten 4 und 5.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aseptische Meningitis

Über Fälle aseptischer Meningitis wurde nach Masern-Mumps-Röteln-Impfung berichtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen anderen Stämmen des Mumps-Impfstoffs und aseptischer Meningitis konnte gezeigt werden, es gibt jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem im

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Ohreninfektion, Gastroenteritis, Otitis media, Pharyngitis, Virusinfektion, viraler Hauausschlag	Gelegentlich
Cellulitis, Atemwegsinfektion, Hautinfektion, Tonsillitis, Windpocken ⁺ †, virale Konjunktivitis	Selten
Aseptische Meningitis*, Enzephalitis*, Epididymitis, Herpes zoster*, Infektion, Masern, Orchitis, Parotitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Leukozytose, Lymphadenopathie	Selten
Lymphadenitis, Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Selten
Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Gesichtsödem, peripheres Ödem	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Verminderter Appetit	Gelegentlich
Dehydratation	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	
Reizbarkeit	Häufig
Weinen, Schlafstörung	Gelegentlich
Apathie, Anhänglichkeit, Unruhe	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Fieberkrampf*, Somnolenz	Gelegentlich
Ataxie, Krampfanfall, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Hypersomnie, Lethargie, Tremor	Selten
Bell-Parese, apoplektischer Insult, Schwindelgefühl, Enzephalopathie*, Guillain-Barré-Syndrom, Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis (MIBE) (siehe Abschnitt 4.3), Augenmuskellähmungen, Parästhesie, Polyneuropathie, subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)*, Synkope, Myelitis transversa	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	
Konjunktivitis, Augenfluss, Blepharitis, Augenreizung, Schwellung des Auges, okuläre Hyperämie, verstärkte Tränensekretion, Augenbeschwerden	Selten
Augenlidödem, Optikusneuritis, Retinitis, retrobulbäre Neuritis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Ohrschmerzen	Selten
Schallempfindungsschwerhörigkeit	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	
Flush, Blässe	Selten
Extravasat	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten, Atemwegskongestion, Rhinorrhoe	Gelegentlich
Erkrankung eines Sinus, Niesen, Giemen	Selten
Bronchospasmus, Bronchitis, Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.3), Pneumonie, Rhinitis, Sinusitis, Schmerzen im Oropharynx	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe, Erbrechen	Häufig
Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Stomatitis	Selten
Abdominalschmerz, Hämatomezie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Masernartiger Ausschlag [‡] , Ausschlag, windpockenartiger Ausschlag [‡]	Häufig
Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis und atopischer Dermatitis), rötelnartiger Ausschlag [‡] , Urtikaria, Erythem	Gelegentlich
Kalter Schweiß, exfoliative Dermatitis, Medikamentenausschlag, Henoch-Schönlein-Purpura, papulöser Ausschlag, Pruritus, Hautverfärbung, Hautläsion, zosterartiger Ausschlag	Selten
Erythema multiforme, Panniculitis, Purpura, Hautinduration, Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt

Impfstoff enthaltenen Jeryl-Lynn®-Mumps-Impfstamm und aseptischer Meningitis.

Mit Varicellen in Zusammenhang stehende Komplikationen

Es wurde bei immungeschwächten oder immunkompetenten Personen über Komplikationen mit Varicellen (Impfstamm), einschließlich Herpes zoster und disseminierte Erkrankungen wie aseptische Meningitis und Enzephalitis, berichtet.

Fieberkrämpfe

Nach Anwendung von ProQuad wurden bei Kindern Fieberkrämpfe berichtet. Übereinstimmend mit Ergebnissen aus klinischen Studien zum Zeitpunkt des Auftretens von Fieber und masernähnlichem Ausschlag zeigte eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie bei Kindern im Alter von 12 bis 60 Monaten einen etwa zweifachen Anstieg des Risikos von Fieberkrämpfen (0,70 je 1.000 Kinder gegenüber 0,32 je 1.000 Kinder) innerhalb des Zeitfensters von 5 bis 12 Tagen nach der ersten Dosis ProQuad (N = 31.298), verglichen mit der gleichzeitigen Gabe des von Merck & Co., Inc. hergestellten Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffs und des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Oka/Merck) (N = 31.298). Diese Daten lassen darauf schließen, dass pro 2.600 mit ProQuad geimpften Kindern ein zusätzlicher Fall eines Fieberkrampfes auftritt, verglichen mit der separaten Gabe des von Merck & Co., Inc. hergestellten Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffs und des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Oka/Merck). Diese Daten wurden durch eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie bestätigt, die von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention durchgeführt wurde. Im Zeitraum von 30 Tagen nach Gabe von ProQuad wurde kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fieberkrämpfen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Enzephalitis und Enzephalopathie

Bei stark immungeschwächten Patienten, die versehentlich einen Impfstoff mit Masern-Komponente erhielten, wurden Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis, Pneumonitis und Todesfälle als direkte Folge einer durch das Impfvirus ausgelösten disseminierten Masern-Infektion berichtet (siehe Abschnitt 4.3); durch das Impfvirus ausgelöste disseminierte Mumps- und Röteln-Infektion wurde ebenfalls berichtet.

SSPE

Es gibt keinen Beweis dafür, dass Masern-Impfstoffe eine SSPE auslösen können. Es gab Berichte über SSPE bei Kindern, die sich laut Anamnese nicht mit dem Masern-Wildtyp-Virus infiziert, jedoch einen Masern-Impfstoff erhalten hatten. Einige dieser Fälle könnten die Folge einer unerkannten Masern-Infektion während des ersten Lebensjahres oder auch auf die Masern-Impfung zurückzuführen sein. Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie, die von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention durchgeführt wurde, zeigt, dass eine Masern-Impfung insgesamt vor SSPE schützt, da die Impfung eine Masern-Infektion und das damit einhergehende Risiko einer SSPE verhindert.

Fortsetzung Tabelle

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Schmerz im Arm, muskuloskelettale Steifigkeit	Selten
Arthritis, Arthralgie*, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schwellung	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber‡, Erythem‡ oder Schmerz/Druckschmerz/Schmerhaftigkeit‡ an der Injektionsstelle	Sehr häufig
Ekchymose oder Schwellung‡ an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle†	Häufig
Asthenie, Ermüdung, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Unwohlsein	Gelegentlich
Grippeähnliche Erkrankung, Exfoliation an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Narbenbildung an der Injektionsstelle, Hyperthermie, Schmerz	Selten
Beschwerden an der Injektionsstelle (Schmerz, Ödem, Urtikaria, Hämatom, Induration, Raumforderungen, Bläschen), Entzündung, Papillitis	Nicht bekannt
Untersuchungen	
Gewichtsverlust	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Kontusion	Selten
Soziale Umstände	
Eingeschränkte Alltagsaktivitäten	Selten

+ Seit Markteinführung von Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) wurden durch den Impfstoff verursachte Varizellen beobachtet.

* Siehe Abschnitt c.

Arthralgie und/oder Arthritis
 Arthralgie und/oder Arthritis (in der Regel vorübergehend und selten chronisch) sowie Polyneuritis sind charakteristisch für eine Infektion mit Röteln-Wildtyp-Virus; Häufigkeit und Schwere variieren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, und sind am ausgeprägtesten bei erwachsenen Frauen, am wenigsten ausgeprägt bei Kindern vor der Pubertät. Bei Kindern sind Gelenkbeschwerden nach einer Impfung in der Regel weniger häufig (0 bis 3%) und von kurzer Dauer. Bei Frauen ist die Inzidenz von Arthritis und Arthralgien in der Regel höher als bei Kindern (12 bis 20%); die Symptome sind tendenziell ausgeprägter und länger anhaltend und können über mehrere Monate persistieren, in seltenen Fällen sogar über Jahre. Die Häufigkeit bei weiblichen Jugendlichen scheint zwischen der bei Kindern und erwachsenen Frauen beobachteten Häufigkeit zu liegen. Diese Nebenwirkungen werden in der Regel auch von Frauen zwischen 35 und 45 Jahren gut toleriert und beeinträchtigen den normalen Tagesablauf kaum.

Chronische Arthritis

Chronische Arthritis wurde mit Röteln-Wildtyp-Virusinfektionen in Verbindung gebracht und auf persistierende Viren und/oder virale Antigene zurückgeführt, die aus Körperfektgewebe isoliert wurden. Bei geimpften Personen kam es nur selten zu chronischen Gelenkbeschwerden.

Fälle von Herpes zoster in klinischen Studien
 In einer klinischen Studie mit 2.108 gesunden Teilnehmern von 12 bis einschließlich 23 Monaten, die nach der Impfung mit ProQuad über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtet wurden, sind 2 Fälle von

Herpes zoster berichtet worden. Beide Fälle verliefen bland und heilten folgenlos ab.

Die aktive Beobachtung von Kindern über einen Zeitraum von mehr als 14 Jahren, die mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) geimpft wurden, zeigte im Vergleich zu Kindern mit vorhergehender Varizellen-Wildtyp-Erkrankung vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs keinen Anstieg der Häufigkeit von Herpes-zoster-Erkrankungen. Diese Daten deuten sogar darauf hin, dass gegen Varizellen geimpfte Kinder möglicherweise ein geringeres Risiko haben, an Herpes zoster zu erkranken. Die langfristigen Auswirkungen der Varizellen-Impfung auf die Inzidenz von Herpes zoster sind zurzeit jedoch nicht bekannt. Derzeit sind keine Langzeittabellen für ProQuad vorhanden (siehe Abschnitt 5.1).

Übertragung

Post-Marketing-Beobachtungen lassen vermuten, dass in seltenen Fällen die Übertragung des Varicella-Impfivirus (Stamm Oka/Merck) zwischen ProQuad Empfängern (die einen Varizellen-ähnlichen Ausschlag entwickeln oder nicht) und Kontaktpersonen erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

d. Weitere spezielle Personenkreise**Immunsupprimierte Personen (siehe Abschnitt 4.3)**

Nach der Markteinführung wurde bei immunsupprimierten Personen über nekrotisierende Retinitis berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzugeben über:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51–59
 63225 Langen
 Tel.: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Über die Anwendung einer höheren als der empfohlenen Dosis an ProQuad wurde selten berichtet, und das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem, das bei der empfohlenen Dosis von ProQuad beobachtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BD54

Wirksamkeit

Formale Effektivitätsstudien mit ProQuad wurden nicht durchgeführt. Die Effektivität des Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffs, hergestellt von Merck & Co., Inc., und des Varizellen-Lebendimpfstoffs (Oka/Merck) wurde jedoch in zahlreichen Studien belegt.

In zahlreichen kontrollierten Doppelblindstudien mit den von Merck & Co., Inc. hergestellten monovalenten Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffen, deren Komponenten in ProQuad enthalten sind, wurde eine hohe protektive Wirksamkeit nachgewiesen. In diesen Studien korrelierte die postvakzinale Serokonversion gegen Masern, Mumps und Röteln mit dem Schutz vor diesen Krankheiten. Die von ProQuad induzierten Serokonversionsraten gegen Masern, Mumps und Röteln sind vergleichbar mit denen nach einer Impfung mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc.

Weltweit wurden mehr als 518 Millionen Dosen des Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffs, hergestellt von Merck & Co., Inc., verkauft (1978 bis 2007). Die weitverbreitete Anwendung eines 2-Dosen-Impfschemas in den Vereinigten Staaten und in Ländern wie Finnland und Schweden führte zu einem Rückgang der Häufigkeit von mehr als 99 % dieser drei Erkrankungen.

In kombinierten klinischen Studien mit einer Dosis Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) betrug die protektive Wirksamkeit des Impfstoffs gegen alle Formen von Varizellen bei gesunden Kindern 81 % bis 100 %. In einer großen Fall-Kontrollstudie schützte der Impfstoff zu 85 % vor allen Formen von Varizellen und zu 97 % vor mittelschweren Krankheitsverläufen.

In einer Studie, in der die protektive Wirksamkeit einer Dosis ($N = 1.114$) mit der zweier Dosen ($N = 1.102$) Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) verglichen wurde, betrug die protektive Wirksamkeit gegen alle Formen von Varizellen über einen Untersuchungszeitraum von 10 Jahren für eine

Dosis 94 % und für zwei Dosen 98 % ($p < 0,001$). Während des 10-jährigen Untersuchungszeitraums betrug die kumulative Häufigkeit für Varizellen 7,5 % nach einer Dosis und 2,2 % nach zwei Dosen. Die meisten Fälle, die nach einer Dosis oder nach zwei Dosen des Impfstoffs berichtet wurden, waren leichte Verlaufsformen der Erkrankung.

Eine Varizellen-Antikörperkonzentration von ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml im Glykoprotein-Enzym-Immunoassay (gpELISA) ist ein hochempfindlicher, nicht kommerziell erhältlicher Assay) korreliert nachgewiesenermaßen mit einem Langzeitschutz. Klinische Studien haben gezeigt, dass nach Impfung mit ProQuad eine vergleichbare Seroprotektionsrate (≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml) erreicht wird wie nach Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck).

Immunogenität

Die Immunogenität wurde in fünf randomisierten klinischen Studien mit Kindern von 12 bis einschließlich 23 Monaten mit einer negativen Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellen-Anamnese untersucht. Die Immunogenität der jetzigen kühlenschrankstabilen Formulierung war vergleichbar mit der Immunogenität der früheren Formulierung von ProQuad, gemessen 6 Wochen nach Verabreichung einer Einzeldosis. Die Immunogenität einer Einzeldosis einer früheren Formulierung von ProQuad war vergleichbar mit der Immunogenität einer Einzeldosis der einzelnen Impfstoff-Komponenten (Varizellen-Lebendimpfstoff [Oka/Merck] und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc.), die derzeit in einigen Ländern für Routine-Impfungen eingesetzt werden.

In klinischen Studien mit 6.987 Probanden konnte beim größten Teil der mit ProQuad Geimpften eine Immunantwort gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen nachgewiesen werden.

Der Antikörpernachweis erfolgte mit einem entsprechend empfindlichen Enzym-Immuno-Assay (ELISA) für Masern, Mumps (Wildtyp- und Impfstämme) und Röteln, und mittels gpELISA für Varizellen. Nach einer Einzeldosis ProQuad lag die Serokonversionsrate der Geimpften gegen Masern bei 97,7 %, gegen Mumps zwischen 96,3 % und 98,8 %, und gegen Röteln bei 98,8 %. Für das Varicella-Virus waren die Serokonversionsraten durchweg hoch (97,9 % bis 99,8 % in allen Studien). Eine Serokonversion gegen das Varicella-Virus korreliert jedoch nicht gut mit der Schutzwirkung gegen Varizellen. Die Seroprotektionsrate für das Varicella-Virus (≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml) lag bei 90,9 % (zwischen 80,8 % und 94,5 %); diese Antikörperkonzentration korreliert nachweislich mit einem Langzeitschutz vor Varizellen. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit der Immunantwort nach gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und einer Dosis Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., an unterschiedlichen Injektionsstellen.

Untersuchungen der Immunogenität bei Kindern im Alter von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung

Eine klinische Studie wurde mit ProQuad durchgeführt. 1.620 gesunden Personen im Alter von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung wurde der Impfstoff in einem 2-Dosen-Impfschema verabreicht. Die Impfdosen wurden in einem Abstand von 3 Monaten gegeben. Das Sicherheitsprofil war nach der ersten und nach der zweiten Dosis im Allgemeinen vergleichbar für alle Altersgruppen.

Die Analyse des Full Analysis Set (geimpfte Personen, unabhängig von deren Antikörpertiter zum Zeitpunkt der ersten Impfung) zeigte, dass hohe Seroprotektionsraten von > 99 % für Mumps, Röteln und Varizellen nach der zweiten Dosis unabhängig vom Alter der Geimpften bei der ersten Impfung erzielt wurden. Nach 2 Impfungen betrug die Seroprotektionsrate gegen Masern 98,1 % bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 11 Monaten, verglichen mit 98,9 % bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 12 Monaten (das Studienziel für Non-inferiority wurde erreicht). Nach 2 Impfungen betrug die Seroprotektionsrate gegen Masern 94,6 % bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 9 Monaten, verglichen mit 98,9 % bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 12 Monaten (das Studienziel für Non-inferiority wurde nicht erreicht).

Die Seroprotektionsraten von Masern, Mumps, Röteln und Varizellen 6 Wochen nach der ersten Dosis und 6 Wochen nach der zweiten Dosis für das Full Analysis Set sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die geometrischen Mittel der Antikörperkonzentrationen (GMTs) gegen Mumps, Röteln und Varizellen waren nach der zweiten Dosis in allen Altersgruppen vergleichbar. Die GMTs gegen Masern waren bei Personen, die die erste Dosis im Alter von 9 Monaten erhalten hatten, niedriger, im Vergleich

zu Personen, die die erste Dosis im Alter von 11 oder 12 Monaten erhalten hatten.

Kinder, die eine zweite Dosis ProQuad erhalten

In zwei klinischen Studien erhielten 1.035 Probanden eine zweite Dosis ProQuad etwa 3 Monate nach der ersten Dosis. Die Serokonversionsraten lagen für Masern bei 99,4 %, für Mumps bei 99,9 % und für Röteln bei 98,3 %, die Seroprotektionsrate lag für Varizellen bei 99,4 % (≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml) der Geimpften. Die geometrischen Mittelwerte der Antikörpertiter (GMT) nach der zweiten Dosis ProQuad stiegen ungefähr auf das 2-Fache für Masern, Mumps und Röteln und um das 41-Fache für Varicella (bzgl. Unbedenklichkeit siehe Abschnitt 4.8).

Kinder, die zwei Dosen ProQuad intramuskulär oder subkutan erhalten

In einer klinischen Studie erhielten 405 Kinder 2 Dosen ProQuad, entweder durch intramuskuläre oder subkutane Verabreichung. Die Immunogenität von zwei Dosen ProQuad war bei intramuskulärer Verabreichung hinsichtlich der Antikörperantwort und Antikörperkonzentration gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen mit der subkutanen Verabreichung vergleichbar.

Kinder von 4 bis einschließlich 6 Jahren, die ProQuad erhalten und die bereits mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., vorgeimpft worden waren

Die Immunogenität und Verträglichkeit von ProQuad wurden in einer klinischen Studie mit 799 Probanden von 4 bis einschließlich 6 Jahren untersucht, die mindestens einen Monat vor Aufnahme in die Studie mit Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., geimpft worden waren. Nach Verabreichung von ProQuad waren die GMTs für Masern, Mumps, Röteln und Varicella vergleichbar mit den

Valenz (Seroprotektionslevel)	Zeit- punkt	Dosis 1 im Alter von 9 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 12 Monaten N = 527	Dosis 1 im Alter von 11 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 14 Monaten N = 480	Dosis 1 im Alter von 12 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 15 Monaten N = 466
		Seroprotektions- rate [95 % KI]	Seroprotektions- rate [95 % KI]	Seroprotektions- rate [95 % KI]
Masern (Antikörperkonzentration ≥ 255 ml.E./ml)	Nach Dosis 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Nach Dosis 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Mumps (Antikörperkonzentration ≥ 10 ELISA AK-Einheiten/ml)	Nach Dosis 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Nach Dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Röteln (Antikörperkonzentration ≥ 10 I.E./ml)	Nach Dosis 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Nach Dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
Varizellen (Titer ≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml)	Nach Dosis 1	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0 % [95,1; 98,4]	96,5 % [94,4; 98,0]
	Nach Dosis 2	100 % [99,3; 100]	100 % [99,2; 100]	100 % [99,2; 100]



GMTs nach Verabreichung einer zweiten Dosis Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) und Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc.; die Impfstoffe wurden gleichzeitig, jedoch an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht. Darauf hinaus waren die GMTs für Masern, Mumps und Röteln vergleichbar mit den GMTs nach einer zweiten Dosis des Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffs, hergestellt von Merck & Co., Inc., die gleichzeitig mit einem Placebo verabreicht wurde (bzgl. Unbedenklichkeit siehe Abschnitt 4.8).

Persistenz der Immunantwort

Die Persistenz von Antikörpern wurde ein Jahr nach der Impfung an einer Untergruppe von 2.108 Probanden untersucht. Bei Probanden, die eine Dosis ProQuad erhalten hatten, lagen die Raten für die Antikörpersustanz ein Jahr nach der Impfung für Masern bei 98,9 % (1.722 von 1.741), für Mumps bei 96,7 % (1.676 von 1.733), für Röteln bei 99,6 % (1.796 von 1.804) und für Varicella bei 97,5 % (1.512 von 1.550), (≥ 5 gpELISA-Einheiten/ml).

Erfahrungen mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, hergestellt von Merck & Co., Inc., zeigen, dass Antikörper gegen Masern, Mumps und Röteln bei den meisten Geimpften noch 11 bis 13 Jahre nach der ersten Impfung nachweisbar sind. In klinischen Studien mit gesunden Probanden, die eine Dosis Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) erhalten hatten, konnten Varicella-Antikörper bei den meisten Geimpften bis zu 10 Jahre nach Impfung nachgewiesen werden.

Beobachtungsstudien zur Langzeitwirksamkeit des Varizellen-Impfstoffs

Daten aus zwei US-amerikanischen Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit bestätigten, dass eine Varizellen-Impfung bei entsprechend hoher Impfrate das Risiko, an Varizellen zu erkranken, um ungefähr 90 % senkt und der Impfschutz bei geimpften und nicht geimpften Personen für mindestens 15 Jahre erhalten bleibt. Diese Daten deuten auch darauf hin, dass eine Varizellen-Impfung das Risiko einer Herpes-zoster-Erkrankung bei geimpften Personen reduzieren kann.

In der ersten prospektiven Langzeit-Kohortenstudie wurden circa 7.600 Kinder, die 1995 in ihrem zweiten Lebensjahr mit Varizellen-Impfstoff geimpft worden waren, über einen Zeitraum von 14 Jahren aktiv beobachtet, um das Auftreten von Varizellen- und Herpes-zoster-Erkrankungen zu erfassen. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums war die Varizelleninzidenz bei den Geimpften ungefähr um das 10-Fache geringer als die Inzidenz bei gleichaltrigen Kindern vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs (die geschätzte Wirksamkeit des Impfstoffs im Studienzeitraum betrug zwischen 73 % und 90 %). Im Vergleich zur erwarteten Rate von Herpes-zoster-Erkrankungen bei Kindern mit vorhergehender Varizellen-Wildtyp-Erkrankung vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs traten in der Gruppe der geimpften Kinder der gleichen Altersgruppe während der Nachbeobachtungszeit weniger Herpes-zoster-Fälle auf (relatives Risiko = 0,61 [95 %

KI: 0,43; 0,89]). Varizellen-Durchbruchserkrankungen sowie Herpes-zoster-Erkrankungen verliefen in der Regel mild.

In einer zweiten Langzeit-Beobachtungsstudie wurden über 15 Jahre, von 1995 (vor Verfügbarkeit eines Varizellen-Impfstoffs) bis 2009, fünf Querschnittsstudien zur Inzidenz der Varizellenerkrankung durchgeführt, jede auf Basis einer Stichprobe von circa 8.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine schrittweise Abnahme der Rate der Varizellenerkrankungen um insgesamt 90 % bis 95 % (etwa um den Faktor 10 bis 20) von 1995 bis 2009 in allen Altersgruppen bei geimpften und nicht geimpften Kindern und Jugendlichen. Zusätzlich wurde eine Abnahme der durch Varizellen bedingten Hospitalisierungen in allen Altersgruppen um ca. 90 % (ungefähr um den Faktor 10) beobachtet.

Post-Marketing-Beobachtungsstudie zur Sicherheit

Die Sicherheit von ProQuad wurde in einer Beobachtungsstudie mit 69.237 mit ProQuad geimpften Kindern im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren und 69.237 Kindern einer übereinstimmenden historischen Vergleichsgruppe untersucht, die gleichzeitig den von Merck & Co., Inc. hergestellten Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff und den Varizellen-Lebendimpfstoff (Oka/Merck) erhalten hatten. Zusätzlich zur Untersuchung der Häufigkeit des Auftretens von Fieberkrämpfen innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Dosis (siehe Abschnitt 4.8) wurde in der Studie auch die allgemeine Sicherheit von ProQuad im Zeitraum von 30 Tagen nach der ersten oder zweiten Dosis bewertet. Außer häufigerem Auftreten von Fieberkrämpfen nach der ersten Dosis ergaben sich keine weiteren Sicherheitsbedenken nach der ersten oder der zweiten Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Herkömmliche präklinische Studien wurden nicht durchgeführt, da keine präklinischen Effekte zu erwarten sind, die über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) beschriebenen Daten hinausgehen und die im Hinblick auf die klinische Sicherheit relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Saccharose
Hydrolysierte Gelatine
Natriumchlorid
Sorbitol (E 420)
Natriumglutamat
Natriumphosphat
Natriumhydrogencarbonat
Kaliumphosphat
Kaliumchlorid
Medium 199 mit Hanks' Salzen
Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)
Neomycin
Phenolrot

Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Harnstoff

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend angewendet werden. Bei Lagerung zwischen 20 °C und 25 °C ist die Stabilität des Impfstoffs bis zu 30 Minuten belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ProQuad mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) in Packungsgrößen zu 1 x 1 und 10 x 1 Impfdosis.

ProQuad mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), ohne Kanüle, in Packungsgrößen zu 1 x 1, 10 x 1 und 20 x 1 Impfdosis.

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), mit einer oder zwei beige packten Kanülen, in Packungsgrößen zu 1 x 1, 10 x 1 und 20 x 1 Impfdosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor dem Auflösen mit dem Lösungsmittel ist das Impfstoffpulver ein weißer bis blassgelber, kompakter, kristalliner Pulverkuchen. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Nach vollständiger Auflösung ist der Impfstoff eine klare, blassgelbe bis hellrosa Flüssigkeit.

Zur Rekonstitution des Impfstoffs darf nur das beigeckte Lösungsmittel verwendet werden, da es frei von Konservierungsmitteln oder anderen antiviralen Substanzen ist, die den Impfstoff möglicherweise inaktivieren könnten.

Es ist unerlässlich, für jeden Geimpften jeweils eine separate sterile Spritze und Kanüle zu verwenden, um die Übertragung von Krankheitserregern von einem Geimpften auf den anderen zu verhindern.

Eine Kanüle ist zur Rekonstitution zu verwenden und eine weitere, neue Kanüle zur Injektion.

ProQuad darf nicht mit anderen Impfstoffen in einer Spritze gemischt werden.

Anleitung zur Rekonstitution

ProQuad mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Der gesamte Inhalt der mit Lösungsmittel gefüllten Durchstechflasche wird in einer Spritze aufgezogen. Der gesamte Inhalt der Spritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

Der rekonstituierte Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen geprüft werden. Sollte dies der Fall sein, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Es wird empfohlen, den Impfstoff umgehend nach der Rekonstitution zu verabreichen, um einen möglichen Wirkverlust zu reduzieren. Der rekonstituierte Impfstoff ist zu verwerfen, wenn er nicht innerhalb von 30 Minuten zur Anwendung kommt.

Den rekonstituierten Impfstoff nicht einfrieren.

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Kanüle gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

ProQuad mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

Um die Kanüle aufzuschrauben, wird sie fest auf die Spritze aufgesetzt und mit einer Viertelumdrehung (90°) gesichert.

Der gesamte Inhalt der mit Lösungsmittel gefüllten Fertigspritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

Der rekonstituierte Impfstoff sollte vor der Verabreichung visuell auf das Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder verändertes Aussehen geprüft werden. Sollte dies der Fall sein, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Es wird empfohlen, den Impfstoff umgehend nach der Rekonstitution zu verabreichen, um einen möglichen Wirkverlust zu reduzieren. Der rekonstituierte Impfstoff ist zu verwerfen, wenn er nicht innerhalb von 30 Minuten zur Anwendung kommt.

Den rekonstituierten Impfstoff nicht einfrieren.

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Kanüle gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

Nicht verbrauchter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. April 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfen-

den Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

RCN: 000022762-DE
FACH-9000235-0007

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt