

**ProQuad®**  
**vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela**  
**(atenuada)**

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

Cada dose de 0,5 mL contém um mínimo de:

3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* de vírus do sarampo; 4,30 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* de vírus da caxumba; 3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>\* de vírus de rubéola e um mínimo de 3,99 log<sub>10</sub> UFP (unidades formadoras de placa) de vírus da varicela da cepa Oka/Merck.

\*CCID<sub>50</sub> = dose 50% infecciosa de cultura de célula.



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **ProQuad®** **vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**

#### **APRESENTAÇÕES**

ProQuad® é apresentada em cartucho contendo 1 frasco-ampola de dose única de pó liofilizado para solução injetável acompanhado de 1 frasco-ampola de diluente.

#### **USO SUBCUTÂNEO**

#### **USO PEDIÁTRICO (DE 1 A 12 ANOS DE IDADE)**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose de 0,5 mL contém um mínimo de: 3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> \* de vírus do sarampo; 4,30 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> \* de vírus da caxumba; 3,00 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> \* de vírus de rubéola e um mínimo de 3,99 log<sub>10</sub> UFP (unidades formadoras de placa) de vírus da varicela da cepa Oka/Merck.

\*CCID<sub>50</sub> = dose 50% infecciosa de cultura de célula.

**Excipientes:** sacarose, gelatina (suína hidrolisada), ureia, cloreto de sódio, sorbitol, L-glutamato monossódico, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, albumina humana (recombinante), bicarbonato de sódio, fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, cloreto de potássio, vermelho de fenol, componentes residuais de células MRC-5, incluindo DNA e proteínas, neomicina, albumina sérica bovina e outros ingredientes de tampão e de meios de cultura. O produto não contém conservantes.

As células, conjuntos de vírus, soro bovino e albumina humana (recombinante) utilizados na fabricação são examinados para assegurar a ausência de agentes adventícios.

**Diluente:** água para injetáveis.

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

##### **1. INDICAÇÕES**

ProQuad® é indicada para vacinação contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela em crianças de 1 a 12 anos de idade.

##### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Ainda não foram realizados estudos formais para avaliar a eficácia da ProQuad®. No entanto, a eficácia da M-M-R® II [vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada)] e da vacina varicela (atenuada) foi demonstrada em vários estudos.

A eficácia dos componentes da ProQuad® foi previamente estabelecida em uma série de estudos de campo duplo-cegos e controlados realizados com as vacinas monovalentes produzidas pela MSD, as quais demonstraram alto grau de eficácia protetora. Nestes estudos, a soroconversão em resposta à vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola se equiparou à proteção gerada por essas doenças. ProQuad® apresenta taxas de respostas de anticorpos contra o sarampo, a caxumba e a rubéola semelhantes às observadas após administração da M-M-R® II.

Em todo o mundo, foram distribuídas mais de 518 milhões de doses da M-M-R® II (1978 a 2007). O uso disseminado de um esquema de vacinação de duas doses nos Estados Unidos e em países como a Finlândia e a Suécia resultou em redução >99% na incidência de cada uma das três doenças-alvo. A vacinação contra o sarampo, a caxumba e a rubéola resultou em redução significativa da incidência dessas doenças.

Nos estudos clínicos combinados da vacina varicela (atenuada), a eficácia protetora da vacina contra todas as formas de varicela variou de 81% a 100%. Em um estudo de grande porte de caso controle, estimou-se que a vacina foi 85% eficaz contra todas as formas de varicela e 97% eficaz contra a doença moderadamente grave a grave. A eficácia a longo prazo estimada para a vacina contra todas as formas de varicela em 10 anos foi de 94%. A resposta de anticorpos contra o vírus da varicela de  $\geq 5$  unidades/mL no ensaio de imunoabsorvente ligado à enzima glicoproteína (gpELISA, um ensaio altamente sensível que não está comercialmente disponível) demonstrou estar altamente correlacionada com a proteção prolongada. Os estudos clínicos demonstraram que a imunização com ProQuad® proporciona taxas de respostas de anticorpos contra o vírus da varicela  $\geq 5$  unidades/mL no gpELISA, semelhantes às observadas após a administração da vacina varicela (atenuada) da MSD.

##### **Imunogenicidade**

A imunogenicidade foi estudada em crianças de 12 a 23 meses de idade com histórico clínico negativo de sarampo, caxumba, rubéola e varicela que participaram de cinco estudos clínicos randômicos. Demonstrou-se que a imunogenicidade da formulação refrigerada de ProQuad® é semelhante à imunogenicidade da formulação congelada. Também foi demonstrado em estudos clínicos que a formulação congelada é semelhante à das vacinas de seus componentes individuais (M-M-R® II e vacina varicela (atenuada) da MSD, utilizadas atualmente na vacinação de rotina de alguns países).

Estudos clínicos envolvendo 6.987 indivíduos que receberam ProQuad® demonstraram respostas imunes à sarampo, caxumba, rubéola e varicela em uma alta proporção de indivíduos. A presença de anticorpos detectáveis foi determinada por um ensaio de imunoabsorção ligado à enzima apropriadamente sensível (ELISA) para sarampo, caxumba (cepas do tipo selvagem e tipo vacina) e rubéola, e por gpELISA para varicela. Após uma dose única da ProQuad®, as taxas de resposta à vacina foram de 97,7% para sarampo, 96,3% a 98,8% para caxumba e 98,8% para rubéola. A taxa de resposta à vacina foi de 90,9% para varicela com base em uma taxa de resposta de anticorpo  $\geq 5$  unidades de gpELISA/mL (uma taxa de resposta que tem demonstrado ser altamente correlacionada com proteção prolongada). Estes resultados foram semelhantes às taxas de resposta imune induzidas pela administração concomitante da M-M-R® II e da vacina varicela (atenuada) da MSD em diferentes locais de injeção.

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

Em dois estudos clínicos, 1.035 indivíduos receberam uma segunda dose da ProQuad® aproximadamente três meses depois da primeira dose. As taxas de resposta à vacina foram de 99,4% para sarampo, 99,9% para caxumba, 98,3% para rubéola e 99,4% para varicela ( $\geq 5$  unidades de gpELISA/mL). As médias geométricas dos títulos (MGTs) após a segunda dose da ProQuad® aumentaram aproximadamente duas vezes para sarampo, caxumba e rubéola, e aproximadamente 41 vezes para varicela. Nestes estudos, as taxas de eventos adversos após a segunda dose da ProQuad® foram geralmente semelhantes ou menores que as observadas com a primeira dose. A taxa de febre foi mais baixa após a segunda dose do que após a primeira.

##### **Crianças que receberam ProQuad® dos 4 aos 6 anos de idade após vacinação primária com a vacina M-M-R® II e com a vacina varicela (atenuada) da MSD.**

A imunogenicidade e a segurança da ProQuad® foram avaliadas em um estudo clínico envolvendo 799 indivíduos de 4 a 6 anos de idade que receberam a M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD pelo menos 1 mês antes da entrada no estudo. Após a dose da ProQuad®, as

MGTs para sarampo, caxumba, rubéola e varicela foram semelhantes às observadas após uma segunda dose da M-M-R® II e da vacina varicela (atenuada) da MSD administradas concomitantemente, em locais de injeção diferentes. Além disso, as MGTs para sarampo, caxumba e rubéola foram semelhantes às observadas após uma segunda dose da M-M-R® II administrada concomitantemente com placebo. Neste estudo, as taxas e os tipos de eventos adversos observados no grupo que recebeu ProQuad® foram geralmente semelhantes aos observados nos grupos controle.

#### **Persistência da resposta imunológica**

A persistência de anticorpos um ano após a vacinação foi avaliada em um subgrupo de 2.108 indivíduos que estavam participando de um estudo clínico. As taxas de persistência do anticorpo um ano após a vacinação em indivíduos vacinados com uma única dose da ProQuad® foram de 98,9% (1.722/1.741) para sarampo, 96,7% (1.676/1.733) para caxumba, 99,6% (1.796/1.804) para rubéola e 97,5% (1.512/1.550) para varicela (≥5 unidades de gpELISA/mL).

A experiência com a M-M-R® II demonstra que os anticorpos para os vírus do sarampo, da caxumba e da rubéola ainda são detectáveis na maioria dos indivíduos de 11 a 13 anos após a vacinação primária. Nos estudos clínicos envolvendo indivíduos saudáveis que receberam uma dose da vacina varicela (atenuada) da MSD, anticorpos detectáveis de varicela estavam presentes na maioria dos indivíduos testados por até dez anos após a vacinação.

#### **Herpes-zóster**

Em um estudo clínico, foram relatados dois casos de herpes-zóster em 2.108 crianças saudáveis com 12 a 23 meses de idade que foram vacinadas com ProQuad® e acompanhadas por um ano. Ambos os casos apresentaram-se de forma habitual e nenhuma sequela foi relatada.

A taxa relatada de zóster em crianças imunizadas com a vacina varicela (atenuada) da MSD parece não exceder a previamente determinada em um estudo baseado na população de crianças saudáveis que apresentaram a varicela do tipo selvagem. Nos estudos clínicos, foram relatados 12 casos de herpes-zóster em 9.543 crianças vacinadas, com 12 meses a 12 anos de idade, durante 84.414 crianças-anos de acompanhamento. Isto resultou em uma incidência calculada de pelo menos 0.14 casos por 1.000 crianças-anos. A incidência de infecção naturalmente ocorrida por herpes-zóster em crianças com mais de 5 anos de idade e crianças de 5 a 9 anos de idade tem sido relatada de 1.1 a 0.51 por 1.000 crianças-anos, respectivamente. Todos os 12 casos relatados após a administração da vacina varicela (atenuada) da MSD foram leves e nenhuma sequela foi relatada. O efeito prolongado da vacina varicela (atenuada) da MSD sobre a incidência de herpes-zóster ainda é desconhecido.

#### **Profilaxia pós-exposição**

Não há dados clínicos disponíveis para ProQuad® quando administrada após a exposição ao sarampo, à caxumba, à rubéola ou à varicela. No entanto, a profilaxia pós-exposição foi demonstrada para sarampo e varicela com uma vacina contendo vírus de sarampo e uma vacina contendo vírus de varicela, respectivamente. A vacinação em indivíduos suscetíveis em até três dias após a exposição ao sarampo do tipo selvagem pode fornecer alguma proteção. A vacinação em indivíduos suscetíveis em até três dias após a exposição à varicela do tipo selvagem pode prevenir a infecção clinicamente aparente ou modificar o curso da infecção. Além disso, há dados limitados que indicam que a vacinação até cinco dias após a exposição à varicela pode modificar o curso da infecção.

#### **Síndrome de Reye**

Ocorreu síndrome de Reye após infecção por varicela do tipo selvagem em crianças e adolescentes, a maioria que recebera salicilatos. Nos estudos clínicos da ProQuad® e nos estudos clínicos da vacina varicela (atenuada) da MSD, os médicos alertaram os indivíduos para não utilizar salicilatos por seis semanas após a vacinação. Não houve relatos de síndrome de Reye entre os indivíduos imunizados com ProQuad® ou com a vacina varicela (atenuada) da MSD durante estes estudos.

#### **Estudos com outras vacinas**

Em um estudo clínico envolvendo 1.913 crianças saudáveis de 12 a 15 meses de idade, 949 receberam ProQuad®, a vacina difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTaP), a vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) e a vacina hepatite B (recombinante) concomitantemente em locais de injeção diferentes. Outras 485 crianças saudáveis receberam ProQuad® na visita inicial, seguida por DTaP, vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) e hepatite B (recombinante), administradas concomitantemente seis semanas depois. Em crianças com 13,5 meses de idade ou mais, as taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos foram comparáveis entre os dois grupos aproximadamente seis semanas após a vacinação; no entanto, em crianças com menos de 13,5 meses de idade, as taxas de soroconversão e os títulos de anticorpos foram comparáveis entre os dois grupos para cada um dos componentes da vacina, exceto hemaglutinina filamentososa de pertussis (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Nenhuma diferença clinicamente significativa de eventos adversos foi relatada entre os dois grupos de tratamento.

Em estudos clínicos envolvendo 1.027 crianças saudáveis de 12 a 15 meses de idade, 510 indivíduos randomizados receberam ProQuad® e a vacina pneumocócica (conjugada) concomitantemente em diferentes locais de injeção, e 517 indivíduos randomizados receberam ProQuad® e a vacina pneumocócica (conjugada) não concomitantemente. As taxas de soroconversão e os títulos de anticorpo para sarampo, caxumba, rubéola, varicela e *S. pneumoniae* dos tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F foram semelhantes entre os grupos concomitante e não concomitante após 6 semanas da vacinação, indicando que as vacinas ProQuad® e pneumocócica (conjugada) podem ser administradas concomitantemente em locais de injeção separados. Nenhuma diferença clínica significante nos efeitos adversos foi reportada entre os grupos de tratamento.

Em um estudo clínico envolvendo crianças saudáveis de 12 a 23 meses de idade, 1.453 indivíduos foram randomizados para receber 2 doses da VAQTA® (vacina adsorvida hepatite A (inativada)) e 347 foram randomizados para receber 2 doses da VAQTA® concomitantemente com 2 doses ProQuad® com pelo menos 6 meses de intervalo. As taxas de eventos adversos foram menores após a segunda dose do que após a primeira dose das duas vacinas administradas concomitantemente.

Em um estudo clínico envolvendo 653 crianças saudáveis de 12 a 15 meses de idade, 330 indivíduos foram randomizados para receber VAQTA®, ProQuad® e a vacina pneumocócica (conjugada) concomitantemente, e 323 foram randomizados para receber a ProQuad® e a vacina pneumocócica (conjugada) concomitantemente, seguidas por VAQTA® após 6 meses. As taxas de soroconversão e títulos de anticorpos para sarampo, caxumba, rubéola, varicela e *S. pneumoniae* tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F foram comparáveis entre os 3 grupos após 6 semanas da vacinação, indicando que ProQuad®, VAQTA® e a vacina pneumocócica (conjugada) podem ser administradas concomitantemente em diferentes locais de injeção. Não foram reportadas diferenças clinicamente significantes nos efeitos adversos entre os grupos de tratamento. Nos 3 estudos clínicos pós-registro acima avaliando o uso concomitante da ProQuad® com outras vacinas pediátricas, um total de 1.745 crianças entre 12 e 23 meses de idade receberam 2 doses da ProQuad®, das quais 1.661 completaram o acompanhamento de segurança após ambas as doses. As taxas de eventos adversos após a segunda dose da ProQuad® foram geralmente similares ou menores que as taxas observadas com a primeira dose. A taxa de febre foi menor após a segunda dose em relação à primeira dose.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

ProQuad® é uma vacina de vírus vivos atenuados combinados do sarampo, da caxumba, da rubéola e da varicela. ProQuad® é uma preparação liofilizada estéril de (1) componentes da M-M-R® II: vacina de vírus vivo do sarampo, uma cepa mais atenuada de vírus do sarampo, derivada da linhagem atenuada de Edmonston de Enders e reproduzida em cultura de célula de embrião de galinha; a vacina de vírus vivo da caxumba, a cepa Jeryl Lynn™ (nível B) de vírus da caxumba reproduzida em cultura de célula de embrião de galinha; a vacina de vírus vivo da rubéola, a cepa Wistar RA 27/3 de vírus vivo atenuado da rubéola reproduzida em fibroblastos diploides WI-38 de pulmão humano; e (2) vacina de vírus vivo da varicela [Oka/Merck], a cepa Oka/Merck do vírus da varicela-zóster reproduzida em células MRC-5 [denominada vacina varicela (atenuada) da MSD].

O sarampo, a caxumba, a rubéola e a varicela são quatro doenças comuns da infância causadas pelos vírus do sarampo, da caxumba, da rubéola e da varicela, respectivamente. Estas doenças podem estar associadas a complicações graves e/ou à morte. Por exemplo, o sarampo pode estar associado à pneumonia e encefalite; a caxumba pode estar associada à meningite asséptica, surdez e orquite; a rubéola, quando ocorre durante a gravidez, pode causar síndrome da rubéola congênita em recém-nascidos de mães infectadas; e a varicela do tipo selvagem pode estar associada à superinfecção bacteriana, pneumonia, encefalite e síndrome de Reye.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo a gelatina

- Histórico de reação anafilactoide à neomicina;
- Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático;
- Terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticosteroides); entretanto, ProQuad® não é contraindicada para uso com corticosteroides tópicos ou corticosteroides em baixas doses, que são normalmente utilizados na profilaxia da asma ou em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de reposição hormonal, por exemplo, para doença de Addison. A imunização com uma vacina contendo vírus vivo atenuado, como a vacina varicela (atenuada), pode resultar em erupção cutânea mais extensa associada à vacina ou doença disseminada em indivíduos tratados com doses imunossupressoras de corticosteroides. Indivíduos sob tratamento com medicações imunossupressoras são mais suscetíveis a infecções do que indivíduos saudáveis;
- Imunodeficiência primária e adquirida, incluindo pacientes com imunossupressão associada à AIDS ou outras manifestações clínicas de infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), deficiências imunológicas celulares e estados hipogamaglobulinêmicos e disgamaglobulinêmicos. Foram relatadas encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo, pneumonite e morte como consequência direta de infecção disseminada por vírus vacinal do sarampo em indivíduos gravemente imunocomprometidos que receberam inadvertidamente vacina contendo sarampo;
- Histórico familiar de imunodeficiência congênita ou hereditária, até que seja demonstrada a competência imunológica do indivíduo que receberá a vacina;
- Tuberculose ativa não tratada;
- Qualquer doença febril ativa com febre >38,5°C; faixas mais baixas de febre não são por si só uma contraindicação para a vacinação;
- Gravidez: até o momento, os possíveis efeitos da vacina sobre o desenvolvimento fetal não são conhecidos, entretanto, se for realizada vacinação de mulheres na pós-idade fértil, a gravidez deve ser evitada por 30 dias após a vacinação (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação**).

**Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Gerais

Provisões adequadas de tratamento, incluindo injeção de epinefrina (1:1.000) devem estar disponíveis para uso imediato caso ocorram reações anafiláticas ou anafilactoides.

Deve-se empregar os cuidados adequados na administração da ProQuad® a pessoas com histórico individual ou familiar de convulsões, histórico de lesão cerebral ou qualquer outra condição na qual o estresse por febre deve ser evitado. O médico deve estar alerta à elevação de temperatura que possa ocorrer após a vacinação (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Após a vacinação com ProQuad®, a duração da imunidade contra infecção pelos vírus do sarampo, da caxumba, da rubéola e da varicela não é conhecida (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

A segurança e a eficácia da ProQuad® não foram estabelecidas em crianças e jovens infectados com o vírus da imunodeficiência humana, com ou sem evidência de imunossupressão (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Assim como com outras vacinas, a imunização com ProQuad® pode não resultar em proteção a todos os que recebem a vacina.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

### Transmissão

A excreção de pequenas quantidades de vírus vivo atenuado da rubéola pelo nariz ou pela garganta ocorreu na maioria dos indivíduos suscetíveis de 7 a 28 dias após a vacinação. Não existem evidências comprovadas que indiquem que esse vírus seja transmitido a pessoas suscetíveis que entrem em contato com os indivíduos vacinados. Consequentemente, a transmissão a pessoas próximas, embora seja teoricamente uma possibilidade, não é considerada um risco significativo. No entanto, foi documentada transmissão do vírus da vacina da rubéola a recém-nascidos pelo leite materno (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação**).

Não existem relatos de transmissão da cepa Edmonston de Enders mais atenuada do vírus do sarampo ou da cepa Jeryl Lynn™ do vírus da caxumba de indivíduos vacinados a pessoas suscetíveis que mantenham contato próximo.

A experiência após a licença sugere que a transmissão do vírus da varicela (Oka/Merck) resultando em infecção por varicela, incluindo doença disseminada, pode ocorrer, raramente, entre os indivíduos vacinados (que desenvolvem ou não desenvolvem erupções cutâneas semelhantes à varicela) e contatos suscetíveis à varicela, incluindo indivíduos saudáveis bem como de alto risco.

Os indivíduos de alto risco suscetíveis incluem:

- indivíduos imunocomprometidos (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**);
- mulheres grávidas sem histórico documentado de varicela ou evidência laboratorial de infecção prévia;
- recém-nascidos de mães sem histórico documentado de varicela ou evidência laboratorial de infecção prévia.

Os indivíduos vacinados devem evitar, sempre que possível, contato próximo com indivíduos de alto risco suscetíveis à varicela por até seis semanas após a vacinação. Se isso não for possível, deve-se avaliar qual o maior risco, se é a potencial transmissão do vírus da varicela da vacina ou se é o risco de aquisição e de transmissão do vírus da varicela do tipo selvagem.

### Hipersensibilidade ao ovo

As vacinas de vírus vivo de sarampo e caxumba são produzidas em cultura de células de embrião de galinha. Indivíduos com histórico de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras reações imediatas (urticária, edema da boca e da garganta, dificuldade para respirar, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos podem apresentar risco aumentado de reações de hipersensibilidade imediata após receberem vacinas contendo traços de antígeno de embrião de galinha. A potencial razão risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada antes de ser considerada a vacinação nestes casos. Estes indivíduos podem ser vacinados com extremo cuidado, dispondo de tratamento adequado de suporte à mão caso ocorra reação.

### Trombocitopenia

Não há dados clínicos disponíveis quanto ao desenvolvimento ou agravamento da trombocitopenia em indivíduos imunizados com ProQuad®. Casos de trombocitopenia após a vacinação primária com ProQuad® foram relatados na experiência pós-comercialização. Além disso, casos de trombocitopenia foram relatados após vacinação primária ou revacinação com a vacina sarampo; vacina sarampo, caxumba, rubéola e a vacina varicela. A experiência pós-comercialização com a vacina sarampo, vacina sarampo, caxumba, rubéola e a vacina varicela indica que os indivíduos com trombocitopenia podem desenvolver uma forma mais grave da doença após a vacinação. Além disso, os indivíduos que apresentem trombocitopenia após a primeira dose de uma vacina sarampo, caxumba, rubéola podem desenvolver trombocitopenia com a repetição da dose. O status sorológico pode ser avaliado para determinar se são ou não necessárias doses adicionais da vacina. A potencial razão risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada antes de ser considerada a imunização com ProQuad® nesses casos (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

### Profilaxia pós-exposição

Não há dados clínicos disponíveis para ProQuad® quando administrada após a exposição ao sarampo, à caxumba, à rubéola ou à varicela. No entanto, a profilaxia pós-exposição foi demonstrada para o sarampo e a varicela com uma vacina contendo vírus de sarampo e uma vacina contendo vírus de varicela, respectivamente, quando administrada a indivíduos suscetíveis em até três dias após a exposição.

### Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez por 30 dias após a vacinação (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação**).

### Adolescentes e adultos

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a segurança, a imunogenicidade e a eficácia da ProQuad® em adolescentes e adultos.

**Uso em crianças:** não há dados clínicos sobre a eficácia e a segurança da ProQuad® em crianças com menos de um ano de idade; portanto, a administração da vacina a crianças com menos de 12 meses de idade não é recomendada.

#### **Teste de tuberculina**

Foi relatado que as vacinas sarampo, caxumba e rubéola, administradas individualmente, podem resultar em depressão temporária da sensibilidade cutânea à tuberculina. Portanto, se um teste de tuberculina tiver de ser realizado, este teste deve ser administrado a qualquer momento antes, simultaneamente, ou pelo menos quatro a seis semanas após a administração da ProQuad®.

#### **Tuberculose**

As crianças em tratamento para tuberculose não apresentaram exacerbação da doença quando receberam a vacina sarampo. Nenhum estudo foi relatado até o momento sobre o efeito de vacinas de vírus do sarampo em crianças com tuberculose não tratada.

#### **Gravidez**

##### **Categoria de risco C.**

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas com ProQuad®. Não se sabe também se ProQuad® pode causar dano fetal quando administrada durante a gravidez ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Portanto, ProQuad® não deve ser administrada a mulheres grávidas; além disso, a gravidez deve ser evitada por um período de 30 dias após a vacinação (veja **1. INDICAÇÕES, 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**).

No aconselhamento de mulheres inadvertidamente vacinadas quando grávidas ou que engravidaram até três meses após a vacinação, o médico deve ter em mente que:

(1) relatos indicaram que mulheres que contraem o sarampo do tipo selvagem durante a gravidez apresentam risco fetal aumentado. Foram observadas taxas aumentadas de aborto espontâneo, natimortos, defeitos congênitos e prematuridade subsequentemente ao sarampo do tipo selvagem durante a gravidez. Não existem estudos adequados da cepa atenuada (vacina) do vírus do sarampo na gravidez. No entanto, é prudente presumir que a cepa do vírus da vacina também seja capaz de induzir efeitos adversos fetais.

(2) a infecção por caxumba durante o primeiro trimestre de gravidez pode aumentar a taxa de aborto espontâneo. Embora tenha-se demonstrado que o vírus da vacina caxumba infecta a placenta e o feto, não existem evidências de que cause malformações congênitas em humanos.

(3) em uma pesquisa de 15 anos envolvendo mais de 1.100 mulheres grávidas que receberam a vacina rubéola até três meses antes ou após a concepção (das quais 635 receberam a cepa Wistar RA 27/3), nenhum dos recém-nascidos apresentou anormalidades compatíveis com a síndrome de rubéola congênita.

(4) a varicela do tipo selvagem pode, algumas vezes, causar dano ao feto.

#### **Lactação**

Não se sabe se os vírus das vacinas sarampo, caxumba ou varicela são secretados no leite humano. Estudos demonstraram que nutrízes pós-parto que receberam a vacina rubéola (atenuada) podem secretar o vírus no leite materno e transmiti-lo aos lactentes. Em recém-nascidos que desenvolveram evidências sorológicas da infecção por rubéola, nenhum exibiu doença grave; no entanto, uma criança exibiu doença clínica leve típica de rubéola adquirida. Portanto, deve-se ter cuidado se ProQuad® for administrada inadvertidamente a nutrízes.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se dar um intervalo de pelo menos um mês entre uma dose da M-M-R® II e uma dose da ProQuad®. Se por qualquer motivo uma segunda dose da vacina contendo vírus da varicela for necessária, deve-se dar um intervalo de pelo menos um mês entre a administração das duas doses. A administração de imunoglobulinas (IG) concomitantemente com ProQuad® pode interferir com a resposta imunológica esperada. A vacinação deve ser postergada por pelo menos três meses após transfusões de sangue ou plasma, ou após administração de IG. No entanto, o intervalo apropriado sugerido entre a transfusão ou a administração de IG e a vacinação irá variar com o tipo da transfusão ou a indicação para IG e de sua dose [por exemplo, cinco meses para VZIG (imunoglobulina de varicela-zóster)].

Após a administração da ProQuad®, qualquer IG, incluindo a VZIG, não deve ser administrada por um mês após a vacinação a menos que seu uso supere os benefícios da vacinação.

Deve-se evitar o uso de salicilatos durante seis semanas após a administração da ProQuad®, pois houve relato de síndrome de Reye após o uso de salicilatos durante a infecção por varicela do tipo selvagem.

A quarta dose de DTaP é indicada para crianças a partir de 15 meses de idade. Dados limitados sugerem que ProQuad® pode ser administrada concomitantemente (em locais de injeção diferentes) com a DTaP em crianças a partir de 15 meses de idade (para crianças com menos de 15 meses de idade (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**)).

Os resultados dos estudos clínicos indicam que ProQuad® pode ser administrada concomitantemente com as vacinas *Haemophilus influenzae* B (conjugada), hepatite B (recombinante), pneumocócica (conjugada) e hepatite A (inativada).

Não existem dados para administração da ProQuad® com a vacina inativada poliomielite.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Durante o transporte da vacina, para assegurar que não haja perda de potência, a vacina deve ser mantida em temperatura de 2°C a 8°C ou menos, mas sem exceder temperaturas inferiores a -50°C. O uso de gelo seco pode sujeitar ProQuad® a temperaturas mais frias do que -50°C. Antes da reconstituição, armazene a vacina liofilizada em um refrigerador de 2°C a 8°C ou menos. A vacina pode ser armazenada em um congelador e posteriormente ser transferida para um refrigerador, no entanto, a vacina liofilizada não pode voltar a ser congelada.

**NÃO ARMAZENE A VACINA LIOFILIZADA À TEMPERATURA AMBIENTE.**

**A VACINA LIOFILIZADA DEVE SER DESCARTADA SE FOR INADVERTIDAMENTE ARMAZENADA À TEMPERATURA AMBIENTE.**

Proteja a vacina da luz durante todo o tempo, uma vez que a exposição à luz pode inativar os vírus da vacina.

O diluente deve ser armazenado no refrigerador (2°C a 8°C) ou separadamente em temperatura ambiente.

**A VACINA RECONSTITUÍDA QUE NÃO FOR USADA EM UM PRAZO DE 30 MINUTOS DEVERÁ SER DESCARTADA.**

**Prazo de validade:** 18 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aparência:** antes da reconstituição, a vacina liofilizada é um tampão cristalino compacto de cor branca a amarela clara. Após a reconstituição, ProQuad® apresenta-se como um líquido límpido, amarelo claro a rosa claro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA. Não injete por via intravascular.**

Crianças de 1 até 12 anos de idade devem receber uma dose única da ProQuad® por via subcutânea.

Se uma segunda dose da vacina contendo o vírus do sarampo tiver de ser administrada de acordo com as recomendações oficiais aplicáveis, ProQuad® poderá ser utilizada para esta finalidade.

Se a primeira dose de uma vacina contendo vírus do sarampo for administrada entre 6 e 12 meses de idade (em uma situação de risco, como um surto de sarampo, ou por recomendações oficiais), a resposta à vacina pode ser influenciada de forma adversa por anticorpos maternos circulantes; portanto, outra dose de uma vacina contendo vírus do sarampo deve ser administrada a crianças com 12 meses de idade ou mais. Uma dose subsequente (terceira dose) pode ser administrada se houver recomendação oficial para uma vacina contendo vírus do sarampo.

Deve-se dar um intervalo de pelo menos um mês entre uma dose da M-M-R® II e uma dose da ProQuad®. Se uma segunda dose da vacina contendo vírus da varicela for administrada, deve haver um intervalo mínimo de um mês entre as doses.

**Não administre imunoglobulina (IG) ou imunoglobulina de varicela-zóster (VZIG) concomitantemente com ProQuad® (veja 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).**

#### **Método de administração**

O local preferível para a aplicação é a parte superior do braço (região deltoide) ou na área ântero-lateral maior da coxa.

**RECOMENDA-SE ADMINISTRAR A VACINA IMEDIATAMENTE APÓS A RECONSTITUIÇÃO, PARA QUE NÃO PERCA A POTÊNCIA. A VACINA RECONSTITUÍDA QUE NÃO FOR USADA EM UM PRAZO DE 30 MINUTOS DEVERÁ SER DESCARTADA. NÃO CONGELE A VACINA RECONSTITUÍDA.**

Para reconstituir a vacina, aspire todo o volume do diluente com a seringa própria a ser usada para a reconstituição (se estiver disponível uma seringa pré-ensvasada, pular esta etapa). Injete todo o diluente da seringa no frasco da vacina e agite suavemente até que o conteúdo se misture completamente. Aspire todo o conteúdo do frasco com a mesma seringa e injete o volume total da vacina reconstituída no paciente.

**CUIDADO:** uma seringa estéril livre de conservantes, antissépticos, detergentes e outras substâncias antivirais deve ser utilizada para cada reconstituição e/ou injeção de ProQuad®, pois estas substâncias podem inativar a vacina.

É importante usar seringas e agulhas diferentes para cada paciente para prevenir a transmissão de agentes infecciosos de um indivíduo para outro.

**Para reconstituir a vacina, utilize apenas o diluente que acompanha a vacina, por ser isento de substâncias antivirais que podem inativar a vacina.**

Todo produto de administração parenteral deve ser inspecionado visualmente antes da administração quanto à presença de partículas e descoloração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. Antes da reconstituição, a vacina liofilizada é um tampão cristalino compacto de cor branca a amarela clara. Após a reconstituição, ProQuad® apresenta-se como um líquido límpido, amarelo claro a rosa claro.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Crianças de 12 a 23 meses de idade**

Nos estudos clínicos, ProQuad® foi administrada isoladamente a 6.038 crianças de 12 a 23 meses de idade. ProQuad® foi geralmente bem tolerada.

As crianças que receberam ProQuad® tanto na formulação refrigerada quanto na formulação congelada, foram monitoradas por seis semanas após a vacinação. O perfil de segurança foi semelhante para as duas formulações. A segurança da formulação congelada da ProQuad® foi comparada com a segurança da M-M-R® II e da vacina varicela (atenuada) da MSD quando administradas concomitantemente em locais de injeção diferentes. O perfil de segurança da ProQuad® foi semelhante ao dos componentes da vacina.

As reações adversas sistêmicas relacionadas à vacina que foram relatadas em uma taxa significativamente mais alta em indivíduos que receberam ProQuad® do que em indivíduos que receberam M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente em locais de injeção diferentes foram febre ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$  equivalente oral ou anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente) e erupção cutânea semelhante ao sarampo (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto a febre como a erupção cutânea semelhante ao sarampo ocorreram geralmente 5 a 12 dias após a vacinação, tiveram curta duração e se resolveram sem sequelas a longo prazo. Foi relatada dor/sensibilidade/irritabilidade no local da injeção em uma taxa estatisticamente mais baixa em indivíduos que receberam ProQuad® do que em indivíduos que receberam M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente em locais de injeção separados (22,0% versus 26,7%, respectivamente). O único evento adverso relacionado ao local da injeção da vacina mais frequente entre os indivíduos que receberam ProQuad® do que entre os que receberam M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD foi erupção cutânea no local da injeção (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

Ao longo dos estudos clínicos, foram relatados os seguintes eventos adversos relacionados à vacina em indivíduos que receberam uma dose única da ProQuad® (excluindo eventos únicos com frequência  $\leq 0,02\%$ ). Vários eventos adversos foram pesquisados nos estudos clínicos e são designados com o símbolo (†).

As frequências das reações adversas são classificadas como:

**Muito comuns ( $\geq 1/10$ ); Comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Incomuns ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).**

#### **• Infecções e infestações**

Comuns: infecção do trato respiratório superior

Incomuns: gastroenterite, infecção do ouvido/otite, nasofaringite, otite média, faringite, roséola, infecção viral, erupção viral

Raras: bronquiolite, candidíase, laringite, tonsilite, varicela†, gastroenterite viral

#### **• Distúrbios sanguíneos e linfáticos**

Raras: linfadenopatia

#### **• Distúrbios no sistema imunológico**

Incomuns: alergia/hipersensibilidade

#### **• Distúrbios do metabolismo e nutricionais**

Incomuns: anorexia, diminuição do apetite

#### **• Distúrbios psiquiátricos**

Comuns: irritabilidade

Incomuns: choro, insônia, distúrbio do sono

Raras: agitação, dependência emocional, alterações emocionais

#### **• Distúrbios do sistema nervoso**

Incomuns: convulsão febril, sonolência

Raras: ataxia, dor de cabeça, letargia

#### **• Distúrbios oculares**

Raras: conjuntivite, lacrimejamento, desconforto visual

#### **• Distúrbios do ouvido e labirinto**

Raras: dor de ouvido

#### **• Distúrbios vasculares**

Raras: rubor

#### **• Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

Incomuns: tosse, congestão nasal, congestão respiratória, rinorreia

Raras: sibilos

#### **• Distúrbios gastrintestinais**

Comuns: diarreia, vômitos

Raras: flatulência, náuseas, odontíase

#### **• Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

Comuns: erupção cutânea semelhante ao sarampo†, erupção cutânea, erupção cutânea semelhante à varicela†

Incomuns: dermatite (incluindo de contato, atópica e de fralda), eczema, eritema, miliária rubra/erupção avermelhada, erupção cutânea semelhante à rubéola†, urticária, exantema viral

Raras: acne, erupção medicamentosa, exantema

#### **• Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Muito comuns: febre  $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$  (equivalente oral ou anormal)†, eritema† ou dor/sensibilidade/irritabilidade† no local da injeção

Comuns: equimose ou inchaço† no local da injeção, erupção no local da injeção†

Incomuns: astenia/fadiga, induração ou calor no local da injeção, hemorragia no local da injeção, massa/protuberância no local da injeção, mal-estar

Raras: doença semelhante à gripe, descoloração no local da injeção, reação no local da injeção, dor/sensibilidade/irritabilidade

• **Lesão e envenenamento e complicações do procedimento**

Raras: contusão, picada/mordida não venenosa

**Outras Reações Adversas**

Adicionalmente, as reações adversas relatadas no uso pós-comercialização da ProQuad® e/ou nos estudos clínicos e/ou no uso pós-comercialização da M-M-R® II, de seus componentes individuais, e da vacina varicela (atenuada) da MSD independente da causalidade ou frequência estão resumidas abaixo.

**Infecções e infestações:** sarampo atípico, celulite, epididimite, herpes-zóster<sup>†</sup>, infecção, gripe, sarampo, orquite, parotidite, infecção respiratória, infecção cutânea, varicela (cepa da vacina).

**Distúrbios sanguíneos e linfáticos:** anemia aplástica, linfadenite, linfadenopatia regional, trombocitopenia.

**Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilactoide, anafilaxia e fenômenos relacionados, como edema angioneurótico, edema facial e edema periférico, anafilaxia em indivíduos com ou sem histórico alérgico.

**Distúrbios psiquiátricos:** apatia, nervosismo.

**Distúrbios do sistema nervoso:** encefalomielite disseminada aguda (ADEM), convulsões ou crises afebris, meningite asséptica (veja abaixo), paralisia de Bell, acidente vascular cerebral, tontura, anormalidade de sonhos, encefalite<sup>†</sup> (veja abaixo), encefalopatia (veja abaixo), síndrome de Guillain-Barré, hipersônia, encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**), meningite<sup>†</sup>, paralisias oculares, parestesia, polineurite, polineuropatia, panencefalite esclerosante subaguda (veja abaixo), síncope, mielite transversa, tremor.

<sup>†</sup>Casos causados por varicela do tipo selvagem ou varicela (cepa da vacina) foram relatados em indivíduos imunocomprometidos ou imunocompetentes tratados com vacina varicela (atenuada) (mesma cepa de varicela na vacina ProQuad®).

**Distúrbios oculares:** edema de pálpebra, irritação, retinite necrotizante (relatados apenas em indivíduos imunocomprometidos), neurite ótica, retinite, neurite retrobulbar.

**Distúrbios do ouvido e labirinto:** surdez neural.

**Distúrbios vasculares:** extravasamento.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:** espasmo brônquico, bronquite, epistaxe, pneumonite (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**), pneumonia, congestão pulmonar, rinite, sinusite, espirros, dor de garganta

**Distúrbios gastrintestinais:** dor abdominal, hematosequia, aftas.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** eritema multiforme, púrpura de Henoch-Schönlein, herpes simples, impetigo, paniculite, prurido, púrpura, induração cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, queimaduras de sol, edema hemorrágico agudo da infância.

**Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo:** artrite e/ou artralgia (geralmente transitória e raramente crônica (veja abaixo), dor musculoesquelética, mialgia, dor no quadril, pernas ou pescoço, inchaço.

**Distúrbios gerais e condições no local da injeção:** queixas no local da injeção (queimação e/ou sensação de picadas de curta duração, eczema, edema/inchaço, erupção cutânea semelhante à urticária, hematoma, induração, protuberância, vesículas, pápulas e rubor), inflamação, anormalidade do lábio, papilite, aspereza/ressecamento, rigidez, trauma, erupção cutânea semelhante à varicela, hemorragia no local da venopunção, sensação de calor, calor ao toque.

Morte por várias causas, e algumas vezes desconhecidas, foi relatada raramente após a imunização com as vacinas sarampo, caxumba, rubéola; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal em indivíduos saudáveis (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Não foram relatadas mortes ou sequelas permanentes em um estudo de vigilância pós-comercialização publicado na Finlândia e que envolveu 1,5 milhão de crianças e adultos imunizados com M-M-R® II entre 1982 e 1993.

Encefalite e encefalopatia foram relatadas aproximadamente uma vez a cada 3 milhões de doses da combinação de sarampo, caxumba e rubéola contida na M-M-R® II. Desde 1978, a vigilância pós-comercialização de M-M-R® II indica que reações adversas graves tais como encefalite e encefalopatia continuam a ser raramente relatadas. O risco desses tipos de distúrbios neurológicos graves após a administração da vacina sarampo permanece bem menor do que o para encefalite e encefalopatia com sarampo do tipo selvagem (1 por 1.000 casos relatados).

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos que receberam inadvertidamente vacina contendo sarampo, foram relatados encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo, pneumonite e morte como consequência direta de infecção disseminada pelo vírus vacinal do sarampo (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**), e também foi relatada infecção disseminada pelo vírus vacinal da caxumba e rubéola.

Artralgia e/ou artrite (geralmente transitórias e raramente crônicas) e polineurite são características de infecção por rubéola do tipo selvagem e variam em frequência e gravidade com a idade e o sexo, sendo mais comuns e mais graves em mulheres adultas do que em crianças pré-adolescentes. Após a vacinação em crianças, as reações nas articulações são geralmente incomuns (0% a 3%) e de curta duração. Em mulheres, as taxas de incidência para artrite e artralgia são geralmente mais altas do que as observadas em crianças (12% a 20%) e as reações tendem a ser mais acentuadas e de maior duração. Os sintomas podem persistir por alguns meses ou, em raras ocasiões, por anos. Em adolescentes do sexo feminino, as reações aparecem com incidência intermediária em comparação com as observadas em crianças e adultos do sexo feminino. Mesmo em mulheres com mais idade (35 a 45 anos), essas reações são geralmente bem toleradas e raramente interferem nas atividades normais. Artrite crônica foi associada à infecção por rubéola do tipo selvagem e foi relacionada ao vírus persistente e/ou antígeno viral isolado dos tecidos corporais. Apenas raramente os indivíduos vacinados desenvolveram sintomas articulares crônicos.

Houve relatos de panencefalite esclerosante subaguda (PEES) em crianças que não apresentavam histórico de infecção pelo vírus do sarampo do tipo selvagem, porém que receberam a vacina sarampo. Alguns destes casos podem ter sido decorrentes de sarampo não reconhecido no primeiro ano de vida ou possivelmente da vacinação contra o sarampo. Com base na distribuição estimada da vacina sarampo nos EUA, a associação de casos de PEES com a vacinação contra o sarampo é de cerca de um caso por milhão de doses de vacina distribuídas. Isto é muito menos do que a associação com a infecção de sarampo do tipo selvagem: 6 a 22 casos de PEES por milhão de casos de sarampo. Os resultados de um estudo de controle de caso retrospectivo, conduzido nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, sugerem que o efeito global da vacina sarampo tem sido o de proteção contra a PEES por meio da prevenção do sarampo com este risco inerente maior de PEES.

Foram relatados casos de meningite asséptica após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola. Embora tenha sido demonstrada uma relação causal entre outras cepas de vacina caxumba e a meningite asséptica, não existem evidências que liguem a vacina caxumba de cepa Jeryl Lynn™ com a meningite asséptica.

**Estudo observacional pós-comercialização de vigilância da segurança**

A segurança foi avaliada em um estudo observacional que incluiu 69.237 crianças de 12 meses a 12 anos de idade vacinadas com ProQuad®. Um grupo histórico de comparação incluiu 69.237 indivíduos combinados com idade, gênero e data de vacinação (dia e mês) aos quais receberam a M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente. O objetivo primário era avaliar a incidência de convulsão febril ocorrendo dentro de vários intervalos de tempo após a vacinação em crianças de 12 a 60 meses de idade que não haviam sido vacinadas contra sarampo, caxumba, rubéola ou varicela, nem tinham histórico de infecções do tipo selvagem (N=31.298 vacinados com ProQuad®, incluindo 31.043 que eram de 12 a 23 meses de idade). A incidência de convulsão febril também foi avaliada em um grupo histórico de controle composto por crianças que receberam sua primeira vacinação com M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente (N=31.298, incluindo 31.019 que eram de 12 a 23 meses de idade). O objetivo secundário era avaliar a segurança geral da ProQuad® no período de 30 dias após a vacinação em crianças de 12 meses a 12 anos de idade.

Nos estudos clínicos pré-licença, um aumento na febre foi observado 5 a 12 dias após a vacinação com ProQuad® (dose 1) comparado à M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD (dose 1) dadas concomitantemente. No estudo observacional pós-comercialização de vigilância, os resultados da avaliação da segurança primária revelaram um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de convulsão febril no mesmo período de 5 a 12 dias após a vacinação com ProQuad® (dose 1). A incidência de convulsão febril 5 a 12 dias após ProQuad® (dose 1) (0,70 por 1.000 crianças) foi maior que em crianças que receberam M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente

(0,32 por 1.000 crianças) [risco relativo (RR) 2,20, intervalo de confiança (IC) 95%: 1,04, 4,65]. A incidência de convulsão febril 0 a 30 dias após a ProQuad® (dose 1) (1,41 por 1.000 crianças) foi similar ao observado em crianças recebendo M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD concomitantemente [RR 1,10 (IC 95%: 0,72, 1,69)]. Veja Tabela 1.

A análise da segurança geral revelou que o risco de febre (RR=1,89; IC 95%: 1,67, 2,15) e erupção cutânea (RR=1,68; IC 95%: 1,07, 2,64) foram significativamente maiores após a ProQuad® (dose 1) comparada com aqueles que receberam concomitante primeiras doses de M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD, respectivamente. Todos os eventos médicos que resultaram em hospitalização ou visita ao pronto-socorro foram comparados entre o grupo que recebeu a ProQuad® e o grupo histórico de comparação, e nenhuma outra preocupação de segurança foi identificada neste estudo.

**Tabela 1**  
**Convulsão febril confirmada 5 a 12 dias e 0 a 30 dias após a vacinação com ProQuad® (dose 1) comparada com a vacinação concomitante com M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD (dose 1) em crianças de 12 a 60 meses de idade.**

Período de tempo	Grupo da ProQuad® (N=31.298)		Grupo da M-M-R® II e a vacina varicela (atenuada) da MSD (N=31.298)		Risco Relativo (IC 95%)
	n	Incidência por 1.000	n	Incidência por 1.000	
5 a 12 dias	22	0,70	10	0,32	2,20 (1,04, 4,65)
0 a 30 dias	44	1,41	40	1,28	1,10 (0,72, 1,69)

Neste estudo observacional pós-comercialização, nenhum caso de convulsão febril foi observado durante o período de 5 a 12 dias após a vacinação entre as 26.455 crianças que receberam ProQuad® como uma segunda dose da M-M-R® II e/ou a vacina varicela (atenuada) da MSD [25.212 como sendo a segunda dose da M-M-R® II e da vacina varicela (atenuada) da MSD, 1.056 como sendo a segunda dose da M-M-R® II, e 187 como sendo a segunda dose da vacina varicela (atenuada)]. Além disso, dados detalhados de segurança geral foram disponibilizados a partir das 25.212 crianças que receberam ProQuad® como uma segunda dose da M-M-R® II e/ou a vacina varicela (atenuada) da MSD, a maioria delas (95%) entre 4 e 6 anos de idade, e uma análise destes dados por um comitê independente e externo de monitoramento da segurança não identificou qualquer problema específico de segurança.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### 10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0214

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

**CONECTA MSD 0800-0122232**

**e-mail:** [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

**Site:** [msd.com.br](http://msd.com.br)

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Haarlem, Holanda

Ou

Merck Sharp & Dohme Corp.

Wilson, EUA

Venda sob prescrição médica.

ProQuad\_BU15\_122019\_VPS





**Anexo B**

**Histórico de Alterações da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
--	--	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	23/02/2022	0676023/22-6	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	23/02/2022	- DIZERES LEGAIS - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP	1 frasco-ampola de dose única de pó liofilizado para solução injetável acompanhado de 1 frasco-ampola de diluente
							- DIZERES LEGAIS - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS	
15/02/2022	0547968/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	21/09/2021	3746252/21-1	10303 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	16/11/2021	- DIZERES LEGAIS	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluente
							- DIZERES LEGAIS	VPS	
09/02/2022	0494373/22-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	03/02/2020	0352528/20-7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO- Alterção de Texto de Bula	12/01/2022	- 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluente
							- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.	VPS	
05/02/2021	0479958/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluente
							- 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	
05/09/2018	0868669/18-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com
							- 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	

									diluyente
19/03/2018	0212355/18-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente
							- 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	
05/12/2017	2261311/17-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	1 frasco-ampola de dose única com pó liófilo injetável acompanhado de 1 frasco-ampola com diluyente
							- 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO; - 9. REAÇÕES ADVERSAS.	VPS	