HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

MERCK SHARP DOHME (ASIA) LTD HONG KONG
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HÀ NỘI

Rx

ProQuad®

([Vắc-xin vi-rút sởi, quai bị, rubella và thủy đậu (Oka/Merck) sống], công thức ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh, Bột đông khô và dung môi pha tiêm)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Sau khi pha, một liều (0,5 mL) chứa:

Vi-rút sởi[1] chủng Enders' Edmonston (sống, giảm độc lực): không ít hơn 3,00 log $TCID_{50}$*

Vi-rút quai bị[1] chủng Jeryl Lynn™ (Mức B) (sống, giảm độc lực): không ít hơn 4,30 log $TCID_{50}$*

Vi-rút Rubella[2] chủng Wistar RA 27/3 (sống, giảm độc lực): không ít hơn 3,00 log $TCID_{50}$*

Vi-rút thủy đậu[3] chủng Oka/Merck (sống, giảm độc lực): không ít hơn 3,99 log PFU**

* liều lây nhiễm cho 50 % mô nuôi cấy (tissue culture infectious dose, TCID)

(1) Được sản xuất trong tế bào phôi gà.

(2) Được sản xuất trong nguyên bào sợi phổi lưỡng bội (WI-38) của người.

(3) Được sản xuất trong tế bào lưỡng bội (MRC-5) của người.

** đơn vị hình thành mảng (plaque-forming unit, PFU)

Vắc-xin có thể chứa lượng vết của albumin người tái tổ hợp (rHA).

Vắc-xin này chứa lượng vết của neomycin. Xem phần ***"Chống chỉ định"***.

Thành phần tá dược

Sucrose, gelatin (hydrolyzed porcine), sodium chloride, sorbitol, monosodium L-glutamate Monohydrate, sodium phosphate (includes monobasic and dibasic form), sodium bicarbonate, potassium phosphate (includes monobasic and dibasic form), potassium chloride, medium 199 with Hanks' Salts, Minimum Essential Medium Eagle, neomycin, phenol red, urea.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô và dung môi pha tiêm.

Trước khi pha, bột có dạng bánh kết tinh nén chặt màu trắng đến vàng nhạt và dung môi là chất lỏng trong suốt không màu.

CHỈ ĐỊNH

ProQuad được chỉ định để tiêm chủng đồng thời chống lại bệnh sởi, quai bị, rubella và thủy đậu cho người từ 12 tháng tuổi trở lên.

ProQuad có thể được sử dụng cho người từ 9 tháng tuổi trở lên trong các trường hợp đặc biệt (ví dụ để phù hợp với lịch tiêm chủng quốc gia, các tình huống bùng phát dịch hoặc đi du lịch đến vùng có tỷ lệ lưu hành bệnh sởi cao; xem phần ***("Cách dùng, liều dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*** và ***"Các đặc tính dược lực học").***

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều lượng

ProQuad nên được sử dụng theo các khuyến cáo chính thức.

- Người từ 12 tháng tuổi trở lên

Những người từ 12 tháng tuổi trở lên nên được dùng 2 liều ProQuad hoặc một liều ProQuad duy nhất, sau đó là liều thứ hai của vắc-xin thủy đậu đơn giá để đảm bảo sự bảo vệ tối ưu chống lại bệnh thủy đậu (xem phần "***Các đặc tính dược lực học"***). Giữa liều đầu tiên và liều thứ hai của bất kỳ loại vắc-xin vi-rút sống giảm độc lực nào, phải cách nhau ít nhất 1 tháng. Tốt hơn là liều thứ hai nên được sử dụng trong vòng 3 tháng sau liều đầu tiên.

- Trẻ em từ 9-12 tháng tuổi

Dữ liệu về tính sinh miễn dịch và tính an toàn cho thấy có thể sử dụng ProQuad cho trẻ em từ 9 đến 12 tháng tuổi, trong các trường hợp đặc biệt (ví dụ theo các khuyến cáo chính thức hoặc khi sự bảo vệ sớm được xem là cần thiết). Trong những trường hợp như vậy, trẻ nên được dùng liều thứ hai của ProQuad, được tiêm cách nhau tối thiểu 3 tháng, để đảm bảo sự bảo vệ tối ưu chống lại bệnh sởi và thủy đậu (xem phần "***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*** và "***Các đặc tính dược lực học"***).

- Trẻ em dưới 9 tháng tuổi

ProQuad không được chỉ định ở phân nhóm này của nhóm bệnh nhân trẻ em. Độ an toàn và hiệu quả của ProQuad ở trẻ em dưới 9 tháng tuổi chưa được xác định.

ProQuad có thể được sử dụng như liều thứ hai ở những trẻ đã được tiêm vắc-xin sởi, quai bị, rubella và thủy đậu trước đây.

Cách dùng

Vắc-xin được dùng tiêm bắp (IM) hoặc tiêm dưới da (SC).

Các vị trí tiêm ưu tiên là vùng trước bên của đùi ở trẻ nhỏ và vùng cơ delta ở trẻ lớn hơn, thanh thiếu niên và người lớn.

Vắc-xin nên được tiêm dưới da ở những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu hoặc bất kỳ rối loạn đông máu nào.

Các biện pháp thận trọng cần thực hiện trước khi xử lý hoặc sử dụng thuốc: xem phần "***Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác***".

Về hướng dẫn cách pha thuốc trước khi sử dụng, xem phần "***Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác***".

Không được tiêm vắc-xin vào mạch máu trong bất cứ trường hợp nào.

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác

Trước khi trộn với dung môi, vắc-xin dạng bột có dạng bánh kết tinh nén chặt màu trắng đến vàng nhạt. Dung môi là một chất lỏng trong suốt không màu. Khi được pha hoàn toàn, vắc-xin là chất lỏng trong suốt có màu vàng nhạt đến hồng nhạt.

Để pha vắc-xin, chỉ sử dụng dung môi được cung cấp vì nó không chứa chất bảo quản hoặc các chất kháng vi-rút khác mà có thể làm mất hoạt tính của vắc-xin.

Điều quan trọng là sử dụng bơm tiêm và kim tiêm vô khuẩn riêng biệt cho từng người để ngăn ngừa việc truyền các tác nhân lây nhiễm từ người này sang người khác.

Nên sử dụng một kim để pha và một kim mới riêng biệt để tiêm.

Không được trộn lẫn ProQuad trong một bơm tiêm với các vắc-xin khác.

Hướng dẫn cách pha

ProQuad với dung môi để pha được cung cấp trong một bơm tiêm đóng sẵn:

Để gắn kim, phải đặt kim chắc chắn trên đầu bơm tiêm và gắn chặt bằng cách xoay một phần tư vòng (90°).

Bơm toàn bộ lượng dung môi chứa bên trong bơm tiêm vào lọ chứa bột. Lắc nhẹ để hòa tan hoàn toàn.

Vắc-xin đã pha phải được kiểm tra bằng mắt về các tiểu phân lạ và/hoặc bề ngoài bất thường trước khi dùng. Trong trường hợp quan sát thấy một trong hai điều này, loại bỏ vắc-xin.

Khuyến cáo sử dụng vắc-xin ngay sau khi pha để giảm thiểu sự mất hiệu lực. Loại bỏ nếu vắc-xin đã pha không được sử dụng trong vòng 30 phút.

Không làm đông lạnh vắc-xin đã pha.

Rút toàn bộ lượng vắc-xin đã pha từ lọ vào bơm tiêm, thay kim và tiêm toàn bộ thể tích vắc-xin đã pha bằng đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Bất kỳ phần thuốc nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được loại bỏ theo đúng quy định của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ vắc-xin thủy đậu hoặc vắc-xin sởi, quai bị hoặc rubella hoặc với bất kỳ tá dược nào của vắc-xin, kể cả neomycin (xem phần "***Thành phần công thức thuốc***" và "***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc***").

Loạn tạo máu, bệnh bạch cầu, u lympho của bất kỳ loại nào hoặc các khối u ác tính khác ảnh hưởng đến hệ tạo máu và bạch huyết.

Đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch (bao gồm corticosteroid liều cao) (xem phần ***"Tác dụng không mong muốn của thuốc"***). Không chống chỉ định dùng ProQuad ở những người đang dùng corticosteroid tại chỗ hoặc đường tiêm liều thấp (ví dụ dự phòng hen hoặc liệu pháp thay thế).

Suy giảm miễn dịch dịch thể hoặc tế bào (nguyên phát hoặc mắc phải) nặng, ví dụ suy giảm miễn dịch kết hợp nặng, giảm gammaglobulin máu và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) có triệu chứng hoặc tỷ lệ phần trăm tế bào lympho T CD4+ đặc hiệu theo tuổi ở trẻ em dưới 12 tháng: CD4+ < 25%, trẻ em từ 12-35 tháng: CD4+ < 20%; trẻ em từ 36-59 tháng: CD4+ < 15% (xem phần "***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*** và "***Tác dụng không mong muốn của thuốc"***).

Ở những người bị suy giảm miễn dịch nặng vô tình tiêm chủng vắc-xin có thành phần sởi, đã có báo cáo viêm não thể vùi do sởi (measles inclusion body encephalitis), viêm phổi và kết quả tử vong như là hậu quả trực tiếp của nhiễm vi-rút vắc-xin sởi lan tỏa.

Tiền sử gia đình về suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc di truyền, trừ khi khả năng miễn dịch của người nhận vắc-xin tiềm năng đã được chứng minh.

Bệnh lao hoạt động chưa được điều trị. Trẻ em đang điều trị bệnh lao chưa bị đợt cấp của bệnh khi được chủng ngừa bằng vắc-xin vi-rút sởi sống. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào được báo cáo về ảnh hưởng của vắc-xin vi-rút sởi đối với trẻ em bị bệnh lao chưa được điều trị.

Phải hoãn tiêm chủng trong bất kỳ bệnh lý nào có sốt > 38,5°C.

Phụ nữ có thai. Hơn nữa, phải tránh mang thai trong vòng 1 tháng sau khi tiêm chủng (xem phần ***"Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú"***).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Truy xuất nguồn gốc

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các thuốc sinh học, tên và số lô của sản phẩm được sử dụng phải được ghi rõ trong hồ sơ.

Phải luôn sẵn sàng điều trị và theo dõi y khoa thích hợp trong trường hợp xảy ra phản ứng phản vệ hiếm gặp sau khi sử dụng vắc-xin.

Ngoài ra, vắc-xin vi-rút sởi sống và vắc-xin vi-rút quai bị sống được sản xuất trong quá trình nuôi cấy tế bào phôi gà. Những người có tiền sử phản vệ, dạng phản vệ hoặc các phản ứng tức thì khác (ví dụ nổi mề đay, sưng miệng và họng, khó thở, hạ huyết áp hoặc sốc) sau khi ăn trứng có thể có nguy cơ cao bị phản ứng quá mẫn loại tức thì. Cần đánh giá cẩn thận tỷ số nguy cơ/lợi ích tiềm tàng trước khi xem xét tiêm chủng trong những trường hợp như vậy.

Cần thận trọng thích đáng khi sử dụng ProQuad cho những người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình về co giật hoặc tiền sử tổn thương não. Bác sỹ nên được cảnh báo với sự tăng thân nhiệt có thể xảy ra sau khi tiêm chủng (xem phần ***"Tác dụng không mong muốn của thuốc"***).

Những trẻ dưới 12 tháng tuổi được tiêm chủng vắc-xin chứa thành phần sởi trong các đợt bùng phát bệnh sởi hoặc vì các lý do khác có thể không đáp ứng với vắc-xin do sự hiện diện của các kháng thể lưu hành có nguồn gốc từ mẹ và/hoặc hệ miễn dịch chưa trưởng thành (xem phần "***Cách dùng, liều dùng***" và "***Các đặc tính dược lực học***").

Người được tiêm vắc-xin nên tránh sử dụng salicylate trong 6 tuần sau khi tiêm chủng bằng ProQuad vì đã có báo cáo hội chứng Reye sau khi sử dụng salicylate khi bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại.

Tiêm chủng bằng ProQuad có thể không đưa đến sự bảo vệ cho tất cả những người được tiêm vắc-xin.

Sự lây truyền

Sự bài tiết một lượng nhỏ vi-rút rubella sống giảm độc lực từ mũi hoặc họng đã xảy ra ở phần lớn những người có khả năng lây nhiễm từ 7-28 ngày sau khi tiêm chủng. Không có bằng chứng được xác nhận nào cho thấy loại vi-rút này lây truyền cho những người có khả năng lây nhiễm tiếp xúc với những người được tiêm chủng. Do đó, sự lây truyền qua tiếp xúc gần giữa các cá nhân, trong khi được chấp nhận là một khả năng trên lý thuyết, không được xem là một nguy cơ đáng kể; tuy nhiên, sự truyền vi-rút vắc-xin rubella cho trẻ nhỏ qua sữa mẹ đã được ghi nhận mà không có bất kỳ bằng chứng nào về bệnh trên lâm sàng (xem phần "***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú***").

Không có báo cáo nào về sự lây truyền chủng vi-rút sởi Enders' Edmonston hoặc chủng vi-rút quai bị Jeryl Lynn™ giảm độc lực hơn từ người được tiêm vắc-xin sang những người tiếp xúc nhạy cảm.

Kinh nghiệm hậu mãi cho thấy sự lây truyền vi-rút vắc-xin thủy đậu (chủng Oka/Merck) dẫn đến nhiễm vi-rút thủy đậu bao gồm cả bệnh lây truyền có thể hiếm khi xảy ra giữa những người được tiêm vắc-xin (có hoặc không phát ban giống thủy đậu) và những người tiếp xúc nhạy cảm với thủy đậu bao gồm những người khỏe mạnh cũng như những người có nguy cơ cao (xem phần "***Tác dụng không mong muốn của thuốc***").

Những người có nguy cơ cao nhạy cảm với bệnh thủy đậu bao gồm:

- người bị suy giảm miễn dịch (xem phần "***Chống chỉ định***"),
- phụ nữ mang thai không có tiền sử đã được ghi nhận về dương tính với thủy đậu hoặc bằng chứng xét nghiệm về nhiễm vi-rút thủy đậu trước đó,
- trẻ sơ sinh của các bà mẹ không có tiền sử đã được ghi nhận về dương tính với thủy đậu hoặc bằng chứng xét nghiệm về nhiễm vi-rút thủy đậu trước đó.

Những người được tiêm vắc-xin, bất cứ khi nào có thể, nên cố gắng tránh việc giao tiếp gần với những người có nguy cơ cao nhạy cảm với thủy đậu cho đến 6 tuần sau khi tiêm chủng. Trong trường hợp không thể tránh được việc tiếp xúc với những người có nguy cơ cao nhạy cảm với thủy đậu, cần cân nhắc nguy cơ tiềm ẩn về lây truyền vi-rút vắc-xin thủy đậu với nguy cơ mắc phải và truyền vi-rút thủy đậu thể hoang dại.

Giảm tiểu cầu

Vắc-xin này nên được tiêm dưới da cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc bất kỳ rối loạn đông máu nào vì có thể xảy ra chảy máu sau khi tiêm bắp ở những người này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có trường hợp nào được báo cáo về sự phát sinh giảm tiểu cầu hoặc giảm tiểu cầu xấu đi ở những người được tiêm chủng bằng ProQuad. Các trường hợp giảm tiểu cầu đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi sau khi tiêm chủng cơ bản bằng ProQuad. Ngoài ra, các trường hợp giảm tiểu cầu đã được báo cáo sau khi tiêm chủng lần đầu hoặc tiêm chủng nhắc lại vắc-xin sởi; vắc-xin sởi, quai bị và rubella; và vắc-xin thủy đậu. Kinh nghiệm hậu mãi với vắc-xin sởi, quai bị và rubella sống cho thấy rằng những người đang bị giảm tiểu cầu có thể bị giảm tiểu cầu nặng hơn sau khi tiêm chủng. Ngoài ra, những người bị giảm tiểu cầu sau liều đầu tiên của vắc-xin sởi, quai bị và rubella sống có thể bị giảm tiểu cầu khi dùng liều lặp lại. Có thể đánh giá tình trạng huyết thanh học để xác định xem có cần bổ sung thêm liều vắc-xin hay không. Nên đánh giá cẩn thận tỷ lệ nguy cơ/lợi ích trước khi xem xét tiêm chủng bằng ProQuad trong những trường hợp như vậy (xem phần ***"Tác dụng không mong muốn của thuốc"***).

Co giật do sốt

Trong khoảng thời gian từ 5-12 ngày sau khi tiêm liều đầu tiên của vắc-xin tứ giá sởi, quai bị, rubella và thủy đậu ở trẻ em, tăng nguy cơ co giật do sốt đã được quan sát thấy so với việc sử dụng đồng thời vắc-xin sởi, quai bị, rubella và thủy đậu (xem phần ***"Tác dụng không mong muốn của thuốc"*** và "***Các đặc tính dược lực học"***).

Khác

Có thể xem xét tiêm chủng ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch được lựa chọn trong đó lợi ích cao hơn nguy cơ (bệnh nhân nhiễm HIV không có triệu chứng, thiếu hụt phân lớp IgG, giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh, bệnh u hạt mạn tính và các bệnh thiếu hụt bổ thể).

Những bệnh nhân suy giảm miễn dịch không có chống chỉ định đối với tiêm chủng này (xem phần "***Chống chỉ định"***) có thể không đáp ứng giống như những bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường; do đó một số bệnh nhân này có thể mắc bệnh sởi, quai bị, rubella hoặc thủy đậu trong trường hợp tiếp xúc, mặc dù đã được sử dụng vắc-xin thích hợp. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu của bệnh sởi, viêm tuyến mang tai, rubella và thủy đậu.

Dự phòng sau phơi nhiễm

Hiện không có dữ liệu lâm sàng về ProQuad được sử dụng sau khi phơi nhiễm bệnh sởi, quai bị, rubella hoặc thủy đậu. Tuy nhiên, dự phòng sau phơi nhiễm đối với bệnh thủy đậu và bệnh sởi đã được chứng minh với vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin chứa thành phần sởi do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất.

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều và được xem là về cơ bản không có natri.

Kali

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol kali (39 mg) mỗi liều và được xem là về cơ bản không có kali.

Sorbitol

Cần tính đến tác dụng cộng thêm của các sản phẩm sử dụng đồng thời có chứa sorbitol (hoặc fructose) và lượng tiêu thụ sorbitol (hoặc fructose) trong chế độ ăn.

Can thiệp vào các xét nghiệm: xem phần "***Tương tác, tương kỵ của thuốc***"

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

PHỤ NỮ CÓ THAI

Phụ nữ mang thai không được tiêm chủng bằng ProQuad.

Chưa có các nghiên cứu được thực hiện với ProQuad ở phụ nữ mang thai. Chưa rõ liệu ProQuad có thể gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không.

Nên tránh mang thai trong vòng 1 tháng sau khi tiêm chủng. Nên khuyên những phụ nữ có ý định mang thai nên trì hoãn việc có thai.

CHO CON BÚ

Các nghiên cứu đã cho thấy phụ nữ sau sinh đang cho con bú được tiêm chủng vắc-xin rubella sống giảm độc lực có thể bài tiết vi-rút qua sữa mẹ và truyền sang trẻ bú mẹ. Ở những trẻ có bằng chứng huyết thanh học về nhiễm vi-rút rubella, không có trẻ nào mắc bệnh có triệu chứng. Không có bằng chứng cho thấy vi-rút vắc-xin thủy đậu được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa rõ liệu vi-rút vắc-xin sởi hoặc quai bị có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần thận trọng khi xem xét có nên dùng ProQuad cho phụ nữ đang cho con bú hay không.

KHẢ NĂNG SINH SẢN

Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật chưa được thực hiện với ProQuad. ProQuad chưa được đánh giá về khả năng làm suy giảm khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. ProQuad được dự kiến là sẽ không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Ít nhất phải cách hơn 1 tháng giữa lần tiêm chủng vắc-xin vi-rút sống và tiêm chủng bằng ProQuad.

Người được tiêm vắc-xin nên tránh sử dụng salicylate trong 6 tuần sau khi tiêm chủng bằng ProQuad (xem phần "***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc***").

Không được dùng đồng thời immunoglobulin (globulin miễn dịch, IG) hoặc Varicella Zoster Immune Globulin (globulin miễn dịch Varicella Zoster, VZIG) đồng thời với ProQuad.

Việc sử dụng các globulin miễn dịch đồng thời với ProQuad có thể can thiệp vào đáp ứng

miễn dịch dự kiến. Cần trì hoãn việc tiêm chủng ít nhất 3 tháng sau khi truyền máu hoặc truyền huyết tương, hoặc sử dụng globulin miễn dịch (IG). Tuy nhiên, khoảng thời gian gợi ý thích hợp giữa việc truyền hoặc tiêm IG và việc tiêm chủng sẽ thay đổi tùy theo loại truyền hoặc chỉ định, và liều lượng IG (ví dụ 5 tháng đối với VZIG).

Việc sử dụng các sản phẩm máu có chứa kháng thể kháng vi-rút varicella zoster, bao gồm VZIG hoặc các chế phẩm globulin miễn dịch khác, trong vòng 1 tháng sau một liều ProQuad có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc-xin và do đó làm giảm hiệu quả bảo vệ của vắc-xin. Do đó, nên tránh sử dụng bất kỳ sản phẩm nào trong số này trong vòng 1 tháng sau một liều ProQuad trừ khi được xem là cần thiết.

Đã có báo cáo là vắc-xin vi-rút sởi, quai bị và rubella sống giảm độc lực được tiêm riêng biệt có thể làm giảm tạm thời độ nhạy cảm tuberculin trên da. Do đó nếu cần phải thực hiện xét nghiệm tuberculin, nên thực hiện bất kỳ lúc nào trước, đồng thời hoặc ít nhất 4 đến 6 tuần sau khi chủng ngừa bằng ProQuad.

Sử dụng đồng thời với các vắc-xin khác:

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng ProQuad có thể được dùng đồng thời (nhưng tại các vị trí tiêm riêng biệt) với vắc-xin Prevenar và/hoặc vắc-xin viêm gan A, hoặc với vắc-xin đơn giá hoặc vắc-xin phối hợp bao gồm bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, *Haemophilus influenzae* type b, bại liệt bất hoạt, hoặc kháng nguyên viêm gan B. Trong các nghiên cứu lâm sàng này, điều đã được chứng minh là các đáp ứng miễn dịch không bị ảnh hưởng. Hồ sơ về an toàn của các vắc-xin được sử dụng là tương đương nhau (xem phần "***Tác dụng không mong muốn của thuốc***").

Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng ProQuad với bất kỳ vắc-xin nào khác.

Tương kỵ

Trong trường hợp không có nghiên cứu về sự tương hợp, không được trộn lẫn vắc-xin này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

a. Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong 5 thử nghiệm lâm sàng, ProQuad đã được sử dụng không dùng vắc-xin đồng thời cho 6.038 trẻ từ 12-23 tháng tuổi. Những trẻ em trong các nghiên cứu này được dùng công thức ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh hiện tại hoặc công thức trước đó của ProQuad. Những trẻ em trong các nghiên cứu này được theo dõi trong 6 tuần sau khi tiêm chủng. Hồ sơ về an toàn tương đương nhau đối với hai công thức khác nhau sau một liều duy nhất. Các phản ứng bất lợi toàn thân duy nhất liên quan đến vắc-xin được báo cáo với tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa ở những trẻ được dùng công thức trước đó của ProQuad so với những trẻ được dùng vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLCLLC sản xuất và vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) là sốt (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng hoặc bất thường ≥ 39,4°C) và phát ban giống sởi. Cả sốt và phát ban giống sởi thường xảy ra trong vòng 5-12 ngày sau khi tiêm chủng, trong thời gian ngắn và không để lại di chứng lâu dài. Đau/nhạy cảm đau/nhức tại chỗ tiêm đã được báo cáo với tỷ lệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở những người được

dùng ProQuad.

Phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm duy nhất liên quan đến vắc-xin thường gặp hơn ở những người được tiêm vắc-xin ProQuad so với những người được tiêm vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất là phát ban tại chỗ tiêm.

Sau khi dùng ProQuad đơn độc trong 7 thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ sốt được quan sát thấy (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng ≥ 39,4°C) trong khoảng từ 10,1% đến 39,4%. Khi so sánh, sau khi dùng ProQuad đồng thời với vắc-xin Prevenar và/hoặc vắc-xin viêm gan A trong 3 thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ sốt quan sát thấy được báo cáo (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng ≥ 39,4°C) trong khoảng từ 15,2% đến 27,2%.

Trong một thử nghiệm lâm sàng về ProQuad được dùng đồng thời với Infanrix Hexa, tỷ lệ sốt (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng ≥ 38,0°C) là 69,3% sau khi dùng đồng thời, 61,1% sau khi dùng ProQuad đơn độc và 57,3% sau khi dùng Infanrix Hexa đơn độc; tỷ lệ sốt (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng ≥ 39,4°C) là 22,6% sau khi dùng đồng thời, 20,5% sau khi dùng ProQuad đơn độc và 15,9% sau khi dùng Infanrix Hexa đơn độc.

Hồ sơ về an toàn tổng thể của ProQuad là tương đương dù nó được sử dụng đồng thời hay đơn độc.

Trẻ em được dùng liều thứ 2 của ProQuad

Trong 8 nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ tổng thể về các phản ứng bất lợi sau khi dùng liều thứ hai của ProQuad nhìn chung tương tự hoặc thấp hơn so với tỷ lệ gặp ở liều đầu tiên. Ở 3 trong số các nghiên cứu này, tỷ lệ ban đỏ và sưng tại chỗ tiêm cao hơn có ý nghĩa thống kê sau liều thứ hai so với sau liều đầu tiên; tuy nhiên trong 5 nghiên cứu còn lại, tỷ lệ của mỗi phản ứng này là tương tự nhau sau liều đầu tiên và liều thứ hai. Tỷ lệ sốt ở tất cả 8 nghiên cứu đều thấp hơn sau liều thứ hai so với sau liều đầu tiên.

Trẻ em được dùng ProQuad tiêm bắp

Các hồ sơ về an toàn chung của các đường dùng tiêm bắp và tiêm dưới da là tương đương nhau; tuy nhiên, ít đối tượng bị phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm hơn ở nhóm tiêm bắp sau mỗi liều (xem phần "***Các đặc tính dược lực học***" về mô tả nghiên cứu).

Trẻ em được dùng ProQuad lúc 4-6 tuổi sau khi chủng ngừa cơ bản bằng vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất

Tỷ lệ và loại của các phản ứng bất lợi được quan sát thấy ở nhóm nghiên cứu được dùng ProQuad nhìn chung tương tự như ở nhóm được dùng vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất (xem phần "***Các đặc tính dược lực học***" về mô tả nghiên cứu).

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu nào được thực hiện ở những người từ 2 tuổi trở lên chưa được tiêm vắc-xin sởi, quai bị, rubella và thủy đậu trước đây.

Các biến cố bất lợi thường gặp nhất được báo cáo với việc sử dụng ProQuad là: phản ứng tại

chỗ tiêm bao gồm đau/nhạy cảm đau/ nhức, đỏ, sưng hoặc bầm tím; sốt (tương đương với nhiệt độ đo ở trực tràng ≥ 39,4°C); dễ bị kích thích; phát ban (bao gồm phát ban giống sởi, phát ban giống thủy đậu và phát ban tại chỗ tiêm); nhiễm khuẩn đường hô hấp trên; nôn và tiêu chảy.

b. Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được nhà nghiên cứu báo cáo là liên quan đến vắc-xin ở những người sau khi dùng một liều ProQuad duy nhất. Một số biến cố bất lợi đã được thu thập trong các nghiên cứu lâm sàng và được chỉ rõ bằng ký hiệu (‡). Ngoài ra, các biến cố bất lợi khác đã được báo cáo với việc sử dụng ProQuad hậu mãi và/hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng và sử dụng hậu mãi vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất, các vắc-xin thành phần đơn giá của vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất, hoặc vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck). Tần suất của các biến cố bất lợi này được cho là "Không rõ" khi không thể ước tính được dựa trên các dữ liệu hiện có.

Rất thường gặp (≥ 1/10); Thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); Ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); Hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có)

Phản ứng bất lợi	**Tần suất**
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Nhiễm khuẩn tai, viêm dạ dày ruột, viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm vi-rút, phát ban do vi-rút	Ít gặp
Viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn da, viêm amiđan, thủy đậu+‡, viêm kết mạc do vi-rút	Hiếm gặp
Viêm màng não vô khuẩn*, viêm não*, viêm mào tinh hoàn, herpes zoster (bệnh zona)*, nhiễm khuẩn, sởi, viêm tinh hoàn, viêm tuyến mang tai	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết	Hiếm gặp
Viêm hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu	Không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	
Quá mẫn	Hiếm gặp
Phản ứng dạng phản vệ, phản ứng phản vệ, phù mạch, phù mặt và phù ngoại biên	Không rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Giảm sự ngon miệng	Ít gặp
Mất nước	Hiếm gặp

Rối loạn tâm thần	
Dễ bị kích thích	Thường gặp
Khóc, rối loạn giấc ngủ	Ít gặp
Thờ ơ, bám víu, bồn chồn	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Co giật do sốt*, buồn ngủ	Ít gặp
Mất điều hòa, động kinh, nhức đầu, tăng vận động, mất ngủ, ngủ lịm, run	Hiếm gặp
Liệt –nửa mặt, tai biến mạch máu não, chóng mặt, bệnh não*, hội chứng Guillain-Barré, viêm não thể vùi do sởi (xem phần ***Chống chỉ định***), liệt mắt, dị cảm, bệnh đa dây thần kinh, viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp*, ngất, viêm tủy ngang	Không rõ
Rối loạn mắt	
Viêm kết mạc, tiết dịch mắt, viêm bờ mi, kích ứng mắt, sưng mắt, sung huyết mắt, tăng chảy nước mắt, khó chịu mắt	Hiếm gặp
Phù mí mắt, viêm dây thần kinh thị giác, viêm võng mạc, viêm dây thần kinh sau nhãn cầu	Không rõ
Rối loạn tai và mê đạo	
Đau tai	Hiếm gặp
Điếc thần kinh	Không rõ
Rối loạn mạch máu	
Đỏ bừng, tái	Hiếm gặp
Thoát mạch	Không rõ
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ho, sung huyết đường hô hấp, sổ mũi	Ít gặp
Rối loạn xoang, hắt hơi, thở khò khè	Hiếm gặp
Co thắt phế quản, viêm phế quản, tổn thương viêm tại phổi (pneumonitis) (xem phần ***Chống chỉ định***), viêm phổi (pneumonia), viêm mũi, viêm xoang, đau họng	Không rõ
Rối loạn tiêu hóa	
Tiêu chảy, nôn	Thường gặp
Đau vùng bụng trên, buồn nôn, viêm miệng	Hiếm gặp

Đau bụng, đại tiện phân có máu	Không rõ
Rối loạn da và mô dưới da	
Phát ban giống sởi‡, phát ban, phát ban giống thủy đậu‡	Thường gặp
Viêm da (bao gồm cả phát ban tiếp xúc và dị ứng), phát ban giống rubella‡, nổi mề đay, ban đỏ	Ít gặp
Đổ mồ hôi lạnh, viêm da tróc vảy, phát ban do thuốc, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, ban sần, ngứa, da đổi màu, tổn thương da, phát ban dạng zona	Hiếm gặp
Ban đỏ đa dạng, viêm mô mỡ dưới da, ban xuất huyết, cứng da, hội chứng Stevens-Johnson	Không rõ
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	
Đau cánh tay, cứng cơ xương	Hiếm gặp
Viêm khớp, đau khớp *, đau cơ xương, đau cơ, sưng	Không rõ
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	
Sốt‡, ban đỏ‡ hoặc đau/nhạy cảm đau/nhức‡ tại chỗ tiêm	Rất thường gặp
Bầm máu hoặc sưng‡ tại chỗ tiêm, phát ban tại chỗ tiêm‡	Thường gặp
Suy nhược, mệt mỏi, xuất huyết tại chỗ tiêm, cứng tại chỗ tiêm, khối u tại chỗ tiêm, khó chịu	Ít gặp
Bệnh giống cúm, tróc vảy tại chỗ tiêm, đổi màu tại chỗ tiêm, ngứa tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ tiêm, sẹo tại chỗ tiêm, tăng thân nhiệt, đau	Hiếm gặp
Than phiền tại chỗ tiêm (Đau, phù, mề đay, khối tụ máu, chai cứng, cục u, mụn nước), viêm, viêm nhú,	Không rõ
Xét nghiệm	
Sút cân	Hiếm gặp
Biến chứng do tổn thương, ngộ độc và thủ thuật	
Đụng dập	Hiếm gặp
Hoàn cảnh xã hội	
Các hoạt động sinh hoạt hàng ngày bị suy giảm	Hiếm gặp

+ Bệnh thủy đậu gây ra do chủng của vắc-xin đã được quan sát thấy trong quá trình sử dụng hậu mãi với vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck).

* Xem phần *"Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc"*

c. Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Viêm màng não vô khuẩn

Các trường hợp viêm màng não vô khuẩn đã được báo cáo sau khi tiêm chủng vắc-xin sởi, quai bị và rubella. Mặc dù mối quan hệ nhân quả giữa các chủng khác của vắc-xin quai bị và viêm màng não vô khuẩn đã được cho thấy nhưng không có bằng chứng nào về mối liên hệ giữa vắc-xin quai bị Jeryl Lynn™ với viêm màng não vô khuẩn.

Các biến chứng liên quan đến bệnh thủy đậu

Các biến chứng của bệnh thủy đậu do chủng của vắc-xin bao gồm herpes zoster (bệnh zona) và bệnh lây truyền như viêm màng não vô khuẩn và viêm não đã được báo cáo ở những người bị suy giảm miễn dịch hoặc có hệ miễn dịch bình thường.

Co giật do sốt

Co giật do sốt đã được báo cáo ở trẻ em dùng ProQuad. Phù hợp với dữ liệu nghiên cứu lâm sàng về thời gian sốt và phát ban giống sởi, một nghiên cứu quan sát hậu mãi ở trẻ em từ 12-60 tháng tuổi cho thấy mức tăng xấp xỉ 2 lần (0,70/1000 so với 0,32/1000 trẻ em) về nguy cơ co giật có sốt trong khoảng thời gian từ 5-12 ngày sau khi dùng liều ProQuad đầu tiên (N = 31.298) so với việc sử dụng đồng thời vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất và vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) (N = 31.298). Những dữ liệu này gợi ý thêm một trường hợp co giật do sốt trên mỗi 2.600 trẻ được tiêm chủng bằng ProQuad so với việc sử dụng riêng vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất và vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck). Những dữ liệu này đã được xác nhận bởi một nghiên cứu quan sát hậu mãi do Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Mỹ tài trợ. Trong khoảng thời gian 30 ngày sau khi tiêm chủng, không có tăng nguy cơ tăng co giật do sốt nào được quan sát thấy (xem phần "***Các đặc tính dược lực học***").

Viêm não và bệnh não

Ở những người bị suy giảm miễn dịch nặng vô tình tiêm chủng bằng vắc-xin có thành phần sởi, đã có báo cáo viêm não thể vùi do sởi (measles inclusion body encephalitis), viêm phổi và kết quả tử vong như là hậu quả trực tiếp của nhiễm vi-rút vắc-xin sởi lây truyền (xem phần "***Chống chỉ định***"); nhiễm vi-rút vắc-xin quai bị và rubella lây truyền cũng đã được báo cáo.

Viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp (SSPE)

Không có bằng chứng cho thấy vắc-xin sởi có thể gây ra viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp. Đã có báo cáo về viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp ở trẻ em không có tiền sử nhiễm vi-rút sởi thể hoang dại nhưng đã được tiêm chủng vắc-xin sởi. Một số trong những trường hợp này có thể là do bệnh sởi không được phát hiện trong năm đầu đời của trẻ hoặc có thể do tiêm chủng vắc-xin sởi. Kết quả của một nghiên cứu hồi cứu bệnh-chứng do Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Mỹ thực hiện cho thấy hiệu quả tổng thể của vắc-xin sởi là bảo vệ chống lại viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp bằng cách phòng ngừa bệnh sởi với nguy cơ viêm não toàn bộ xơ cứng bán cấp vốn có của nó.

Đau khớp và/hoặc viêm khớp

Đau khớp và/hoặc viêm khớp (thường thoáng qua và hiếm khi mạn tính) và viêm đa dây thần kinh là những biểu hiện của nhiễm vi-rút rubella thể hoang dại và thay đổi về tần suất và mức

độ nặng theo tuổi và giới tính, nhiều nhất ở phụ nữ trưởng thành và ít nhất ở trẻ em trước tuổi dậy thì. Sau khi tiêm chủng ở trẻ em, các phản ứng ở khớp thường ít gặp (0-3%) và trong thời gian ngắn. Ở phụ nữ, tỷ lệ mắc viêm khớp và đau khớp thường cao hơn so với tỷ lệ mắc ở trẻ em (12-20%) và các phản ứng có xu hướng rõ rệt hơn và kéo dài hơn. Các triệu chứng có thể dai dẳng trong vài tháng hoặc trong những trường hợp hiếm gặp kéo dài trong nhiều năm. Ở nữ thiếu niên, các phản ứng dường như có tỷ lệ trung bình giữa những phản ứng xảy ra ở trẻ em và phụ nữ trưởng thành. Ngay cả ở phụ nữ lớn tuổi hơn (35-45 tuổi), những phản ứng này thường được dung nạp tốt và hiếm khi cản trở các hoạt động bình thường.

Viêm khớp mạn tính

Viêm khớp mạn tính có liên quan đến nhiễm vi-rút rubella thể hoang dại và có liên quan đến vi-rút và/hoặc kháng nguyên vi-rút dai dẳng được phân lập từ các mô cơ thể. Chỉ hiếm khi những người được tiêm vắc-xin phát sinh các triệu chứng khớp mạn tính.

Các trường hợp herpes zoster (bệnh zona) trong các nghiên cứu lâm sàng

Trong một thử nghiệm lâm sàng, 2 trường hợp herpes zoster đã được báo cáo ở 2.108 đối tượng khỏe mạnh từ 12-23 tháng tuổi được tiêm chủng một liều ProQuad và theo dõi trong 1 năm. Cả hai trường hợp đều không đáng kể và không có di chứng nào được báo cáo.

Dữ liệu theo dõi chủ động ở trẻ em được tiêm chủng bằng vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và theo dõi trong 14 năm sau khi tiêm chủng đã cho thấy không có sự tăng tần suất mắc herpes zoster so với những trẻ bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại trước đó trong kỷ nguyên trước khi có vắc-xin. Những dữ liệu theo dõi này thực sự cho thấy rằng trẻ em được tiêm chủng vắc-xin thủy đậu có thể có ít nguy cơ mắc herpes zoster hơn. Tuy nhiên, tác dụng dài hạn của việc tiêm chủng thủy đậu đối với tỷ lệ mắc herpes zoster hiện nay chưa rõ. Hiện không có dữ liệu dài hạn nào với ProQuad (xem phần ***"Các đặc tính dược lực học"***).

Sự lây truyền

Dựa trên theo dõi hậu mãi, có khả năng là vi-rút vắc-xin thủy đậu (chủng Oka/Merck) có thể hiếm khi được truyền sang những người tiếp xúc với người được tiêm vắc-xin ProQuad có hoặc không phát sinh phát ban giống thủy đậu (xem phần "***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"***).

d. Các nhóm đối tượng đặc biệt khác

Những người bị suy giảm miễn dịch (xem phần "***Chống chỉ định"***)

Viêm võng mạc hoại tử đã được báo cáo hậu mãi ở những người bị suy giảm miễn dịch.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi có giấy phép lưu hành thuốc là điều quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ

Sử dụng Proquad với liều lớn hơn liều khuyến cáo đã được báo cáo hiếm gặp và dữ liệu phản ứng bất lợi là tương tự với dữ liệu quan sát được khi dùng đúng liều khuyến cáo của Proquad.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Vắc-xin, Vắc-xin vi-rút; mã ATC: J07BD54.

Hiệu lực

Các nghiên cứu chính thức để đánh giá hiệu lực của ProQuad chưa được thực hiện. Tuy nhiên, hiệu lực của vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu.

Hiệu lực của các thành phần sởi, quai bị và rubella của ProQuad đã được thiết lập trước đây trong một loạt các thử nghiệm thực địa mù đôi có đối chứng với vắc-xin đơn giá do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất, đã chứng minh hiệu lực bảo vệ ở mức độ cao. Trong những nghiên cứu này, sự chuyển đổi huyết thanh để đáp ứng với việc tiêm chủng chống lại bệnh sởi, quai bị và rubella song song với việc bảo vệ khỏi những bệnh này. ProQuad cho thấy tỷ lệ đáp ứng kháng thể chống lại bệnh sởi, quai bị và rubella tương tự như tỷ lệ được quan sát thấy sau khi tiêm chủng bằng vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất.

Hơn 518 triệu liều vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất đã được phân phối trên toàn thế giới (1978-2007). Việc sử dụng rộng rãi lịch tiêm chủng 2 liều ở Mỹ và các nước như Phần Lan và Thụy Điển đã dẫn đến việc giảm > 99% tỷ lệ mắc mỗi bệnh trong 3 bệnh mục tiêu này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng kết hợp về một liều duy nhất của vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) ở trẻ em khỏe mạnh, hiệu lực bảo vệ của vắc-xin chống lại tất cả các mức độ nặng của bệnh thủy đậu trong khoảng từ 81% đến 100%. Trong một nghiên cứu bệnh-chứng lớn, vắc-xin này được ước tính có hiệu quả 85% chống lại tất cả các dạng bệnh thủy đậu và 97% chống lại bệnh mức độ trung bình và nặng.

Trong một nghiên cứu so sánh 1 liều (N = 1.114) với 2 liều (N = 1.102) vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck), hiệu lực ước tính của vắc-xin chống lại tất cả các mức độ nặng của bệnh thủy đậu trong thời gian quan sát 10 năm là 94% đối với 1 liều và 98% đối với 2 liều ($p < 0,001$). Trong thời gian quan sát 10 năm, tỷ lệ tích lũy của bệnh thủy đậu là 7,5% sau 1 liều và 2,2% sau 2 liều. Hầu hết các trường hợp bệnh thủy đậu được báo cáo ở những người được tiêm 1 liều hoặc 2 liều vắc-xin là nhẹ.

Đáp ứng kháng thể chống lại vi-rút thủy đậu ≥ 5 đơn vị gpELISA/mL trong thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym glycoprotein (gpELISA, một thử nghiệm có độ nhạy cao không được bán trên thị trường) đã cho thấy là có tương quan cao với sự bảo vệ lâu dài. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy rằng chủng ngừa bằng ProQuad tạo ra tỷ lệ đáp ứng kháng thể chống lại vi-rút thủy đậu ≥ 5 đơn vị gpELISA/mL tương tự như quan sát thấy sau khi tiêm vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck).

Tính sinh miễn dịch

Tính sinh miễn dịch đã được nghiên cứu ở trẻ em từ 12-23 tháng tuổi có tiền sử lâm sàng âm tính với bệnh sởi, quai bị, rubella và thủy đậu là những trẻ đã tham gia vào 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Tính sinh miễn dịch của công thức ổn định ở nhiệt độ tủ lạnh hiện tại đã được chứng minh là tương tự như tính sinh miễn dịch của công thức trước đó của ProQuad lúc 6 tuần sau một liều vắc-xin duy nhất. Tính sinh miễn dịch của một liều duy nhất của công thức trước đó của ProQuad tương đương với tính sinh miễn dịch của một liều duy nhất của các loại vắc-xin thành phần riêng lẻ (vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất), hiện đang được sử dụng trong tiêm chủng thường quy ở một số quốc gia.

Các thử nghiệm lâm sàng bao gồm 6.987 đối tượng được dùng ProQuad đã cho thấy đáp ứng miễn dịch có thể phát hiện đối với bệnh sởi, quai bị, rubella và thủy đậu ở một tỷ lệ cao cá thể. Sự hiện diện của kháng thể có thể phát hiện được đánh giá bằng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) nhạy cảm thích hợp đối với sởi, quai bị (các chủng hoang dại và týp vắc-xin), rubella và bằng thử nghiệm gpELISA đối với thủy đậu. Sau một liều ProQuad duy nhất, tỷ lệ đáp ứng vắc-xin là 97,7% đối với sởi, 96,3% đến 98,8% đối với quai bị và 98,8% đối với rubella. Trong khi tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với thủy đậu cao đồng nhất (97,9% đến 99,8% trong tất cả các nghiên cứu), sự chuyển đổi huyết thanh đã không cho thấy là có tương quan tốt với sự bảo vệ. Tỷ lệ đáp ứng vắc-xin là 90,9% (khoảng 80,8% đến 94,5%) đối với thủy đậu dựa trên nồng độ kháng thể sau tiêm chủng ≥ 5 đơn vị gpELISA/mL (nồng độ kháng thể đã cho thấy là có tương quan cao với sự bảo vệ lâu dài). Những kết quả này tương tự với tỷ lệ đáp ứng miễn dịch do sử dụng đồng thời một liều duy nhất vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất tại các vị trí tiêm riêng biệt.

<u>Đánh giá tính sinh miễn dịch ở trẻ em từ 9-12 tháng tuổi tại thời điểm dùng liều đầu tiên</u>

Một nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện với ProQuad được dùng theo lịch trình 2 liều, các liều được tiêm cách nhau 3 tháng ở 1.620 đối tượng khỏe mạnh từ 9-12 tháng tuổi tại thời điểm dùng liều đầu tiên. Hồ sơ về an toàn sau liều thứ nhất và liều thứ 2 nói chung là tương đương nhau đối với tất cả các đoàn hệ theo tuổi.

Trong Nhóm phân tích toàn bộ (các đối tượng được tiêm chủng bất kể nồng độ kháng thể của trẻ lúc ban đầu), tỷ lệ huyết thanh bảo vệ cao > 99% được tạo ra đối với quai bị, rubella và thủy đậu sau liều thứ 2, bất kể độ tuổi của người được tiêm chủng ở liều đầu tiên. Sau 2 liều, tỷ lệ huyết thanh bảo vệ đối với sởi là 98,1% khi tiêm liều đầu tiên lúc 11 tháng, so với 98,9% khi tiêm liều đầu tiên lúc 12 tháng (đáp ứng mục tiêu nghiên cứu không thua kém). Sau hai liều, tỷ lệ huyết thanh bảo vệ đối với sởi là 94,6% khi tiêm liều đầu tiên lúc 9 tháng, so với 98,9% khi tiêm liều đầu tiên lúc 12 tháng (không đáp ứng mục tiêu nghiên cứu không thua kém).

Tỷ lệ huyết thanh bảo vệ đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu lúc 6 tuần sau liều thứ nhất và 6 tuần sau liều thứ 2, đối với Nhóm phân tích toàn bộ được nêu trong bảng sau.

Hóa trị (mức	**Thời điểm**	**Liều thứ nhất lúc**	**Liều thứ nhất**	**Liều thứ nhất**

độ huyết thanh bảo vệ)		**9 tháng/Liều thứ 2 lúc 12 tháng N=527**	**lúc 11 tháng/ Liều thứ 2 lúc 14 tháng N=480**	**lúc 12 tháng/ Liều thứ 2 lúc 15 tháng N=466**
		Tỷ lệ huyết thanh bảo vệ [khoảng tin cậy (CI) 95%]	**Tỷ lệ huyết thanh bảo vệ [khoảng tin cậy (CI) 95%]**	**Tỷ lệ huyết thanh bảo vệ [khoảng tin cậy (CI) 95%]**
Sởi (nồng độ ≥ 255 mIU/mL)	**Sau liều thứ nhất**	72,3% [68,2;76,1]	87,6% [84,2;90,4]	90,6% [87,6;93,1]
	Sau liều thứ 2	94,6% [92,3;96,4]	98,1% [96,4;99,1]	98,9 % [97,5;99,6]
Quai bị (nồng độ ≥ 10 đơn vị ELISA Ab/mL)	**Sau liều thứ nhất**	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7% [97,3;99,5]	98,5% [96,9;99,4]
	Sau liều thứ 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6% [98,5;99,9]	99,3% [98,1;99,9]
Rubella (nồng độ ≥ 10 IU/mL)	**Sau liều thứ nhất**	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7% [97,3;99,5]	97,8% [96,0;98,9]
	Sau liều thứ 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4% [98,1;99,9]	99,6% [98,4;99,9]
Thủy đậu (nồng độ ≥ 5 đơn vị gp ELISA/mL)	**Sau liều thứ nhất**	93,1 % [90,6; 95,1]	97,0% [95,1;98,4]	96,5% [94,4;98,0]
	Sau liều thứ 2	100 % [99,3; 100]	100% [99,2;100]	100% [99,2;100]

Nồng độ trung bình hình học (GMT) sau liều thứ 2 đối với quai bị, rubella và thủy đậu tương đương nhau ở tất cả các nhóm tuổi, trong khi GMT đối với sởi thấp hơn ở những đối tượng được tiêm liều đầu tiên lúc 9 tháng tuổi so với những đối tượng được tiêm liều đầu tiên lúc 11 hoặc 12 tháng tuổi.

Trẻ em được dùng liều thứ 2 của ProQuad

Trong 2 thử nghiệm lâm sàng, 1.035 đối tượng đã được sử dụng liều thứ 2 của ProQuad khoảng 3 tháng sau liều đầu tiên. Tỷ lệ đáp ứng vắc-xin là 99,4% đối với sởi, 99,9% đối với quai bị, 98,3% đối với rubella và 99,4% đối với thủy đậu (≥ 5 đơn vị gpELISA/mL). Nồng độ trung bình hình học (GMT) sau liều thứ 2 của ProQuad đã tăng lên khoảng 2 lần đối với sởi, quai bị và rubella, và khoảng 41 lần đối với thủy đậu (về thông tin an toàn, xem phần "***Tác dụng không mong muốn của thuốc***").

Trẻ em được dùng 2 liều ProQuad tiêm bắp hoặc tiêm dưới da

Trong một thử nghiệm lâm sàng, 405 trẻ em đã được dùng 2 liều ProQuad bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Hai liều ProQuad được dùng theo đường tiêm bắp có tác dụng sinh miễn dịch như 2 liều được dùng theo đường tiêm dưới da về tỷ lệ đáp ứng kháng thể và nồng độ kháng thể đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu.

Trẻ em được dùng ProQuad lúc 4-6 tuổi sau khi tiêm chủng cơ bản bằng vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất

Tính sinh miễn dịch và tính an toàn của ProQuad đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng bao gồm 799 đối tượng từ 4-6 tuổi đã được tiêm vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất ít nhất 1 tháng trước khi đưa vào nghiên cứu. Sau liều ProQuad, nồng độ trung bình hình học (GMT) đối với sởi, quai bị, rubella và thủy đậu tương tự như sau liều thứ 2 của vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck) và vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất được dùng đồng thời tại các vị trí tiêm riêng biệt. Ngoài ra, GMT đối với sởi, quai bị và rubella tương tự như GMT sau khi tiêm liều thứ 2 của vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất được dùng đồng thời với giả dược (về thông tin an toàn, xem phần ***"Tác dụng không mong muốn của thuốc"***).

Sự tồn tại của đáp ứng miễn dịch

Sự tồn tại của kháng thể lúc 1 năm sau khi tiêm chủng đã được đánh giá trong một phân nhóm gồm 2.108 đối tượng tham gia vào 1 thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tồn tại của kháng thể lúc 1 năm sau khi tiêm chủng ở những người được tiêm một liều ProQuad duy nhất là 98,9% (1.722/1.741) đối với sởi, 96,7% (1.676/.1733) đối với quai bị, 99,6% (1.796/1.804) đối với rubella và 97,5% (.1512/1.550) đối với thủy đậu (≥ 5 đơn vị gpELISA/mL).

Kinh nghiệm về vắc-xin sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất cho thấy rằng các kháng thể kháng vi-rút sởi, quai bị và rubella vẫn có thể phát hiện được ở hầu hết mọi người từ 11-13 năm sau khi tiêm chủng cơ bản. Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến các đối tượng khỏe mạnh đã được tiêm 1 liều vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck), các kháng thể thủy đậu có thể phát hiện được có mặt ở hầu hết những người được xét nghiệm cho đến 10 năm sau khi tiêm chủng.

Các nghiên cứu quan sát về hiệu quả lâu dài của vắc-xin thủy đậu

Dữ liệu theo dõi từ 2 nghiên cứu quan sát về hiệu quả của Mỹ đã xác nhận rằng việc tiêm chủng thủy đậu rộng rãi làm giảm nguy cơ mắc bệnh thủy đậu khoảng 90% và sự bảo vệ được duy trì trong ít nhất 15 năm ở cả những người đã được tiêm chủng và chưa tiêm chủng. Những dữ liệu này cũng cho thấy rằng việc tiêm chủng chống bệnh thủy đậu có thể làm giảm nguy cơ mắc herpes zoster ở những người đã được tiêm chủng.

Trong nghiên cứu đầu tiên, một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu dài hạn, khoảng 7.600 trẻ em được tiêm chủng vắc-xin thủy đậu vào năm 1995 trong năm thứ hai của cuộc đời đã được theo dõi chủ động trong 14 năm để ước tính sự xuất hiện của bệnh thủy đậu và herpes zoster.

Trong toàn bộ quá trình theo dõi, tỷ lệ mắc bệnh thủy đậu ở trẻ được tiêm vắc-xin thấp hơn khoảng 10 lần so với trẻ cùng tuổi trong kỷ nguyên trước khi có vắc-xin (ước tính hiệu quả vắc-xin trong giai đoạn nghiên cứu là từ 73% đến 90%). Về herpes zoster, có ít trường hợp herpes zoster hơn trong số những trẻ được tiêm chủng vắc-xin thủy đậu trong thời gian theo dõi so với dự kiến từ tỷ lệ ở trẻ em cùng tuổi bị nhiễm vi-rút thủy đậu thể hoang dại trước đó trong kỷ nguyên trước khi có vắc-xin (nguy cơ tương đối = 0,61, khoảng tin cậy 95% 0,43-0,89). Các trường hợp tái nhiễm (breakthrough) thủy đậu và zoster thường nhẹ.

Trong một nghiên cứu theo dõi dài hạn thứ hai, 5 cuộc khảo sát cắt ngang về tỷ lệ mắc bệnh thủy đậu, mỗi cuộc khảo sát từ một mẫu ngẫu nhiên khoảng 8.000 trẻ em và thanh thiếu niên từ 5-19 tuổi, được thực hiện trong 15 năm, kể từ năm 1995 (trước khi có vắc-xin) đến năm 2009. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc bệnh thủy đậu giảm dần về tổng thể 90% đến 95% (khoảng 10-20 lần) từ năm 1995 đến năm 2009 ở tất cả các nhóm tuổi, cả ở trẻ em và thanh thiếu niên đã được tiêm chủng và chưa được tiêm chủng. Ngoài ra, tỷ lệ nhập viện do bệnh thủy đậu giảm khoảng 90% (khoảng 10 lần) ở tất cả các nhóm tuổi.

Nghiên cứu quan sát theo dõi an toàn hậu mãi

Độ an toàn đã được đánh giá trong một nghiên cứu quan sát bao gồm 69.237 trẻ em từ 12 tháng đến 12 tuổi được tiêm chủng bằng ProQuad và 69.237 trẻ em phù hợp trong một nhóm so sánh lịch sử được tiêm chủng đồng thời vắc-xin vi-rút sởi, quai bị và rubella do Merck Sharp & Dohme LLC sản xuất và vắc-xin vi-rút thủy đậu sống (Oka/Merck). Ngoài việc đánh giá tỷ lệ co giật do sốt xảy ra trong vòng 30 ngày sau liều đầu tiên (xem phần "***Tác dụng không mong muốn của thuốc***"), nghiên cứu cũng đánh giá độ an toàn chung của ProQuad trong khoảng thời gian 30 ngày sau liều đầu tiên hoặc liều thứ hai. Ngoài sự tăng co giật do sốt sau liều đầu tiên, không có mối quan tâm về an toàn nào sau liều đầu tiên hoặc liều thứ hai được xác định.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Không áp dụng

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu phi lâm sàng truyền thống đã không được thực hiện, nhưng không có mối quan tâm phi lâm sàng nào được xem là liên quan đến an toàn trên lâm sàng ngoài dữ liệu có trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ chứa 1 lọ đơn liều vắc-xin đông khô (0,5 mL), 1 bơm tiêm chứa sẵn dung môi (0,7 mL) và 2 kim tiêm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản vắc-xin ProQuad ở 2°C đến 8°C. Bảo vệ vắc-xin tránh ánh sáng mọi lúc, vì sự tiếp xúc này có thể làm bất hoạt vi-rút. **Không bảo quản hộp kết hợp trong tủ đông lạnh.**

Trong quá trình vận chuyển, để duy trì hiệu lực, hộp kết hợp ProQuad phải được bảo quản ở nhiệt độ từ -20°C đến 8°C (-4°F đến 46°F).

Khuyến cáo nên sử dụng vắc-xin càng sớm càng tốt sau khi pha. **LOẠI BỎ NẾU VẮC-XIN ĐÃ PHA KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG VÒNG 30 PHÚT**.

HẠN DÙNG

Hạn dùng của vắc-xin ProQuad: 18 tháng kể từ ngày sản xuất (Ngày sản xuất được định nghĩa là ngày lấy ra từ tủ đông lạnh để đóng gói. Sau khi đóng gói, vắc-xin có thể được bảo quản đến 18 tháng ở 2°C đến 8°C).

Hạn dùng của dung môi: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng của hộp kết hợp: 18 tháng kể từ ngày sản xuất vắc-xin ProQuad.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn của nhà sản xuất

Sản xuất và đóng gói cấp 1 vắc-xin bởi: Merck Sharp & Dohme LLC, 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA (Mỹ)

Sản xuất dung môi bởi: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schützenstr. 87 und 99-101, 88212 Ravensburg, Germany (Đức)

Đóng gói cấp 2 và xuất xưởng bởi: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherland (Hà Lan)