

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenoj šprici.
Vakcina protiv morbila, parotitisa i rubeole (živa).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) rastvorene vakcine sadrži:

živi atenuirani virus morbila¹, soj Enders' Edmonstonnajmanje 1×10^3 CCID₅₀*
živi atenuirani virus parotitisa¹, soj Jeryl Lynn™ [Nivo B].....najmanje $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*
živi atenuirani virus rubeole², soj Wistar RA 27/3najmanje 1×10^3 CCID₅₀*

*količina virusa kojom se zarazi 50% kulture ćelija

¹ proizveden u ćelijama pilećih embriona.

² proizveden u WI-38 humanim diploidnim fibroblastima pluća.

Vakcina može sadržavati tragove rekombinantnog humanog albumina (rHA).
Ova vakcina sadrži tragove neomicina. Vidi dio 4.3.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:
Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola. Vidi dio 4.4.
Za popis svih pomoćnih supstanci, vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenoj šprici.
Prije rastvaranja, prašak je svijetložuti kompaktni kristalični kolačić, a rastvarač je bistra bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

M-M-RVAXPRO je namijenjen za istovremenu vakcinaciju osoba starosti iznad 12 mjeseci protiv morbila, parotitisa i rubeole (vidi dio 4.2).

U posebnim slučajevima M-M-RVAXPRO se može primijeniti kod dojenčadi starosti iznad 9 mjeseci (vidi dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za primjenu tokom epidemije morbila ili nakon izlaganja virusima ili za primjenu kod prethodno nevakcinisane djece starije od 9 mjeseci koja su u kontaktu sa trudnicama podložnim infekciji i osobama koje su podložne infekciji parotitisom i rubeolom, vidi dio 5.1.

Primjena M-M-RVAXPRO se treba zasnivati na službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 mjeseci ili starije:

Osobe u dobi od 12 mjeseci ili starije trebaju primiti jednu dozu vakcine na odabrani datum. Druga doza se može primijeniti najmanje 4 sedmice nakon prve doze u skladu sa službenim preporukama. Druga doza je namijenjena pojedincima koji iz bilo kojeg razloga nisu reagovali na prvu dozu.

Dojenčad u dobi od 9 do 12 mjeseci:

Podaci o imunogenosti i sigurnosti primjene pokazuju da se M-M-RVAXPRO može primijeniti kod dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci, u skladu sa službenim preporukama ili kada je potrebna rana zaštita (npr. boravak u jaslicama, u slučaju epidemije ili putovanja u područja gdje postoji visoka prevalencija morbila). Za takvu dojenčad je potrebna revakcinacija u dobi od 12 do 15 mjeseci. Primjenu dodatne doze vakcine koja sadrži virus morbila treba razmotriti u skladu sa službenim preporukama (vidi dijelove 4.4 i 5.1).

Dojenčad mlađa od 9 mjeseci:

Trenutno nema dostupnih podataka o efikasnosti i sigurnosti primjene vakcine M-M-RVAXPRO kod djece mlađe od 9 mjeseci.

Način primjene

Vakcina se daje intramuskularnom (i.m.) ili supkutanom (s.c.) injekcijom.

Najpogodnija mjesta za primjenu injekcije su anterolateralno područje natkoljenice (butine) kod mlađe djece i deltoidno područje kod starije djece, adolescenata i odraslih.

Vakcina se mora primijeniti supkutano kod bolesnika s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene vakcine i za uputstva za rastvaranje lijeka prije primjene, vidi dio 6.6.

NE SMIJE SE DAVATI INTRAVENOZNO.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koju vakcinu protiv morbila, parotitisa ili rubeole ili bilo koju od pomoćnih supstanci, uključujući neomicin (vidi dijelove 2, 4.4 i 6.1).

Trudnoća. Osim toga, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon vakcinacije (vidi dio 4.6).

Vakcinacija se mora odgoditi za vrijeme trajanja bilo koje bolesti s povišenom tjelesnom temperaturom $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Aktivna neliječena tuberkuloza. Djeca liječena od tuberkuloze nisu imala pogoršanje bolesti nakon vakcinacije živom vakcinom protiv morbila. Do danas nije prijavljeno nijedno kliničko ispitivanje efekta vakcine protiv morbila kod djece s neliječenom tuberkulozom.

Krvne diskrazije, leukemija, limfomi bilo koje vrste ili druge maligne neoplazme koje zahvataju hematopoetski i limfni sistem.

Aktuelna imunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-RVAXPRO nije kontraindiciran kod osoba koje se liječe topikalnim kortikosteroidima ili niskim dozama parenteralno primijenjenih kortikosteroida (*npr.* u profilaksi astme ili u nadomjesnom liječenju).

Teška humoralna ili ćelijska (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinovana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i AIDS ili simptomatska HIV-infekcija ili procenat dobno specifičnih CD4+ T limfocita kod djece mlađe od 12 mjeseci: CD4+ $<25\%$; kod djece između 12 i 35 mjeseci: CD4+ $<20\%$; kod djece između 36 i 59 mjeseci: CD4+ $<15\%$ (vidi dio 4.4).

Kod teško imunokompromitovanih osoba nehotično vakcinisanih vakcinom protiv morbila prijavljen je encefalitis sa inkluzivnim tjelašcima morbila, pneumonitis i smrtni ishod kao direktna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz vaccine

Urođena ili nasljedna imunodeficijencija u porodičnoj anamnezi, osim ako se ne dokaže da je potencijalni primatelj vaccine imunološki kompetentan.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Kao i kod svih vakcina koje se ubrizgavaju, uvijek je potrebno obezbijediti odgovarajući medicinski tretman u slučaju rijetke pojave anafilaktičkih reakcija koje mogu uslijediti nakon vakcinacije (vidi dio 4.8).

Odrasli i adolescenti koji su u anamnezi imali alergije mogu imati povišen rizik od nastanka anafilakse ili anafilaktoidnih reakcija. Preporučuje se pažljivo praćenje takve osobe nakon vakcinisanja, kako bi se prepoznali rani znaci tih reakcija.

S obzirom na to da su žive vaccine protiv morbila i parotitisa proizvedene u kulturi ćelija pilećih embriona, osobe koje su u anamnezi imale anafilaktičku, anafilaktoidnu ili drugu neposrednu reakciju (*npr.* urtikariju, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenziju ili šok) nakon konzumiranja jaja, mogu imati povećan rizik od neposredne reakcije preosjetljivosti. U takvim slučajevima se prije razmatranja vakcinisanja mora pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi.

Posebna pažnja je potrebna prilikom primjene M-M-RVAXPRO kod osoba s konvulzijama u ličnoj ili porodičnoj anamnezi ili kod osoba sa povredama mozga u ličnoj anamnezi. Ljekar mora pažljivo pratiti tjelesnu temperaturu vakcinisane osobe koja se nakon vakcinacije može povisiti (vidi dio 4.8).

Kod dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci koja su vakcinisana protiv morbila tokom epidemije morbila ili zbog drugih razloga, može izostati odgovor na vakcinu zbog prisustva majčinih antitijela u krvi i/ili nezrelosti imunološkog sistema (vidi dijelove 4.2 i 5.1).

Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola kao pomoćnu supstancu. Ovu vakcinu ne smiju primati bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze.

Trombocitopenija

Ova vakcina se mora primijeniti supkutano kod osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije, zbog krvarenja koje kod takvih osoba može uslijediti nakon intramuskularne primjene. Osobe sa postojećom trombocitopenijom mogu razviti teži stepen trombocitopenije nakon vakcinacije. Osim toga, osobe koje su imale trombocitopeniju prilikom primjene prve doze vaccine M-M-RVAXPRO (ili njenih komponenti) mogu razviti trombocitopeniju kod ponovljenih doza. Serološki status se može odrediti kako bi se utvrdilo da li je potrebno dati dodatnu dozu vaccine. U takvim slučajevima se prije razmatranja vakcinisanja mora pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi (vidi dio 4.8).

Ostalo

Vakcinisati se mogu bolesnici sa određenim imunodeficijencijama kod kojih su koristi veće od rizika (asimptomatski bolesnici sa HIV-om, deficijencije podklase IgG, urođena neutropenija, hronična granulomatozna bolest i bolesti deficijencije komplementa).

Imunokompromitovani bolesnici koji nemaju kontraindikacije za vakcinaciju ovom vakcinom (vidi dio 4.3) možda neće tako dobro odgovoriti kao imunokompetentni bolesnici; zbog toga neki od ovih bolesnika mogu dobiti morbile, parotitis ili rubeolu u slučaju kontakta, uprkos primjerenoj vakcinaciji. Ove bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova morbila, parotitisa i rubeole.

Vakcinacija sa M-M-RVAXPRO možda neće pružiti zaštitu svim vakcinisanim osobama.

Prenošenje

Izlučivanje malih količina živog atenuiranog virusa rubeole iz nosa ili grla je bilo prisutno kod većine osjetljivih osoba 7 do 28 dana nakon vakcinacije. Nije dokazano prenošenje ovako izlučenog virusa vakcine na osjetljive osobe koje su bile u kontaktu sa vakcinisanim osobama. Zbog toga se prenošenje putem bliskog ličnog kontakta ne smatra značajnim rizikom, iako je prihvaćeno kao teoretska mogućnost. Međutim, zabilježeno je prenošenje virusa rubeole iz vakcine putem majčinog mlijeka na dojenčad, ali bez znakova kliničke bolesti (vidi dio 4.6).

Nema prijava o prenošenju jače atenuiranog soja Enders' Edmonston virusa morbila ili soja Jeryl Lynn™ virusa parotitisa sa vakcinisanih osoba na osobe podložne zarazi.

Interferencija sa laboratorijskim testovima: vidi dio 4.5.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imunoglobulin

Imunoglobulin (IG) se ne smije davati istovremeno s M-M-RVAXPRO vakcinom.

Istovremena primjena imunoglobulina s M-M-RVAXPRO vakcinom može uticati na očekivani imunološki odgovor. Vakcinacija se mora odgoditi najmanje 3 mjeseca nakon transfuzije krvi ili plazme ili primjene humanog serumskog imunoglobulina.

Primjena krvnih preparata koji sadrže antitijela na morbile, parotitis ili rubeolu, uključujući preparate imunoglobulina, mora se izbjegavati tokom mjesec dana nakon vakcinacije dozom M-M-RVAXPRO, osim ako to nije prijeko potrebno.

Laboratorijski testovi

Prijavljeno je da pojedinačno primijenjene vakcine sa živim atenuiranim virusima morbila, parotitisa i rubeole mogu privremeno prouzrokovati smanjenu osjetljivost kože na tuberkulin. Zbog toga, ukoliko se treba provesti testiranje na tuberkulin, onda se ono treba uraditi prije ili istovremeno sa vakcinacijom ili 4 do 6 sedmica nakon vakcinacije M-M-RVAXPRO vakcinom.

Primjena s drugim vakcinama

Do danas nisu provedena posebna klinička ispitivanja istovremene primjene M-M-RVAXPRO i drugih vakcina. Međutim, kako se pokazalo da M-M-RVAXPRO ima sigurnosni i imunogeni profil sličan prethodnoj kombinovanoj vakcini protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc., može se prihvatiti iskustvo s prethodnom vakcinom.

Objavljeni klinički podaci podupiru istovremenu primjenu prethodne kombinovane vakcine protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc. s drugim vakcinama za dječiji uzrast, uključujući DTaP (ili DTwP), IPV (ili OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tipa b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tipa b s vakcinom protiv hepatitisa B) i VAR (varičele). M-M-RVAXPRO se smije davati istovremeno s tim vakcinama, ukoliko se apliciraju na različitim mjestima ili jedan mjesec prije ili poslije primjene drugih živih virusnih vakcina.

Na osnovu kliničkih ispitivanja s četverovalentnom vakcinom protiv morbila, parotitisa, rubeole i varičela i prethodnom kombinovanom vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc., M-M-RVAXPRO se može davati istovremeno (ali na različita mjesta injekcije) s Prevenar vakcinom i/ili vakcinom protiv hepatitisa A. Ta klinička ispitivanja su pokazala da imunološki odgovor nije bio izmijenjen i da su vakcine imale sličan općeniti profil sigurnosti primjene.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice se ne smiju vakcinisati M-M-RVAXPRO vakcinom.

Nisu provedena klinička ispitivanja primjene M-M-RVAXPRO vakcine kod trudnica. Nije poznato da li M-M-RVAXPRO može prouzrokovati oštećenja fetusa kad se primjenjuje kod trudnica i da li može uticati na reproduktivnu sposobnost.

Međutim, nisu zabilježena oštećenja fetusa kod trudnica koje su vakcinisane protiv morbila ili parotitisa. Iako se ne može isključiti teoretski rizik, nije prijavljen nijedan slučaj sindroma kongenitalne rubeole kod više od 3500 žena podložnih infekciji koje su, ne znajući da su u ranoj fazi trudnoće, bile vakcinisane vakcinom koja je sadržavala rubeolu. Zbog toga, vakcinacija trudnica koje još ne znaju da su trudne vakcinama koja sadrže morbile, parotitis ili rubeolu ne bi trebala biti razlog za prekid trudnoće.

Trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon vakcinacije. Ženama koje namjeravaju zatrudniti potrebno je savjetovati da odgode trudnoću.

Dojenje

Klinička ispitivanja su pokazala da porodilje koje doje i koje su vakcinisane živom atenuiranom vakcinom protiv rubeole mogu izlučivati virus u mlijeko i tako ga prenijeti na dojenče. Nijedno dojenče sa serološki dokazanom rubeolom nije imalo simptomatsku bolest. Nije poznato da li se virusi morbila ili parotitisa izlučuju u majčino mlijeko, pa je zbog toga potreban oprez kad se M-M-RVAXPRO primjenjuje kod dojilja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja uticaja M-M-RVAXPRO vakcine na reproduktivnu sposobnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena klinička ispitivanja uticaja vakcine na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama.

Očekuje se da M-M-RVAXPRO vakcina ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama, ili da je taj uticaj neznatan.

4.8 Neželjeni efekti

a. Rezime profila sigurnosti primjene

U kliničkim ispitivanjima M-M-RVAXPRO je bio primijenjen kod 1965 djece (vidi dio 5.1), a općeniti profil sigurnosti primjene je bio usporediv sa prethodnom kombinovanom vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc.

U jednom kliničkom ispitivanju 752 djece je primilo M-M-RVAXPRO vakcinu intramuskularno ili supkutano. Oba načina primjene imala su usporediv općeniti profil sigurnosti primjene, iako su reakcije na mjestu primjene bile manje česte u grupi koja je bila vakcinisana intramuskularno (15,8%) nego u grupi koja je bila vakcinisana supkutano (25,8%).

Neželjeni efekti su se procjenjivali kod 1940 djece. Kod neke djece su nakon vakcinacije sa M-M-RVAXPRO bili primijećeni neželjeni efekti povezani sa vakcinom i rezimirani su u dijelu pod b. (isključujući izolovane prijave čija je učestalost bila <0,2%).

U poređenju s prvom dozom, druga doza M-M-RVAXPRO vakcine nije povezana s povećanom učestalošću i težinom kliničkih simptoma uključujući one koji bi mogli ukazivati na reakciju preosjetljivosti.

Osim toga, druge neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja M-M-RVAXPRO vakcine u promet i/ili tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet prethodnih monovalentnih i kombinovanih vakcina protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc., bez obzira na njihovu uzročno-posljedičnu povezanost ili učestalost, navedene su u dijelu pod b. Kada se učestalost ovih neželjenih događaja ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ista je klasificirana kao "učestalost nepoznata". Ti podaci su prijavljeni iz primjene više od 400 miliona doza u cijelom svijetu.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije kod primjene lijeka M-M-RVAXPRO su bile: povišena tjelesna temperatura (38,5°C ili viša); reakcije na mjestu injekcije, uključujući bol, oticanje i eritem.

b. Tabela prikaz neželjenih efekata

Neželjeni efekti su po učestalosti razvrstani prema sljedećim kategorijama:

[Vrlo česti (≥1/10); česti (≥1/100 do <1/10); manje česti (≥1/1000 do ≤1/100); učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Neželjeni efekti	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Nazofaringitis, infekcije gornjih disajnih puteva ili virusne infekcije	Manje česti
Aseptički meningitis [†] , atipični oblik morbila, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozirajući panencefalitis [†]	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	
Anafilaktoidna reakcija, anafilaksija i slične pojave poput angioneurotskog edema, edema lica i perifernih edema	Učestalost nepoznata
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Plač	Manje česti
Razdražljivost	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Afebrilne konvulzije ili grčevi, ataksija, omaglica, encefalitis [†] , encefalopatija [†] , febrilne konvulzije (kod djece), Guillain-Barreov sindrom, glavobolja, encefalitis sa inkluzivnim tjelašcima morbila (MIBE) (vidi dio 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji oka</i>	
Konjunktivitis, retinitis	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Senzorna gluhoća	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji disajnog sistema, toraksa i medijastinuma</i>	
Rinoreja	Manje česti
Bronhospazam, kašalj, upala pluća, pneumonitis (vidi dio 4.3), grlobolja	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	
Proljevi ili povraćanje	Manje česti
Mučnina	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Morbiliformni osip ili drugi oblici osipa	Česti
Urtikarija	Manje česti
Panikulitis, pruritus, purpura, induracije kože, Stevens-Johnsonov sindrom	Učestalost nepoznata
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Artritis [†] i/ili artralgijski [†] (obično prolazna i rijetko hronična), mialgija	Učestalost nepoznata
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Povišena tjelesna temperatura (38,5°C ili viša), eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije i oticanje na mjestu injekcije	Vrlo česti
Modrice na mjestu injekcije	Česti
Osip na mjestu injekcije	Manje česti
Kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mjestu injekcije, opća slabost, papilitis, periferni edemi, oticanje, pojačana osjetljivost, vezikule na mjestu injekcije, urtika i žarenje na mjestu injekcije	Učestalost nepoznata

<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Vaskulitis	Učestalost nepoznata

† vidi dio pod c.

c. Opis izdvojenih neželjenih reakcija

Aseptički meningitis

Prijavljeni su slučajevi aseptičkog meningitisa nakon vakcinacije protiv morbila, parotitisa i rubeole. Iako se pokazalo da postoji uzročno-posljedični odnos između aseptičkog meningitisa i drugih sojeva vakcine protiv parotitisa, nema dokaza koji bi povezivali aseptički meningitis s vakcinom protiv parotitisa koja sadrži soj Jeryl Lynn™.

Encefalitis i encefalopatija

Kod teško imunokompromitovanih osoba koje su nehotično bile vakcinisane vakcinom koja sadrži virus morbila su zabilježeni encefalitis sa inkluzivnim tjelašcima morbila, pneumonitis i smrtni ishod kao direktna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz vakcine (vidi dio 4.3); također su zabilježeni diseminirani parotitis i infekcija virusom rubeole iz vakcine.

Subakutni sklerozirajući panencefalitis

Nema dokaza da vakcina protiv morbila može prouzrokovati SSPE. Zabilježeni su slučajevi SSPE kod djece koja nisu imala anamnezu infekcije divljim tipom virusa morbila, ali su primila vakcinu protiv morbila. Neki od tih slučajeva mogli su biti posljedica neprepoznatih morbila u prvoj godini života ili vakcinacije protiv morbila. Rezultati retrospektivnog kontrolisanog kliničkog ispitivanja slučajeva provedenog u američkim centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (US Centers for Disease Control and Prevention), ukazuju na to da je vakcina protiv morbila općenito štitila protiv SSPE jer je spriječila morbile, kojima je svojstven rizik od SSPE.

Artralgija i/ili artritis

Artralgija i/ili artritis (obično prolazni i rijetko hronični) i polineuritis su znakovi infekcije divljim tipom rubeole i razlikuju se po učestalosti i težini ovisno o dobi i spolu, s tim da su najčešći i najteži kod odraslih žena, a najrjeđi i najlakši kod prepubertetske djece. Kod djece su nakon vakcinacije reakcije u zglobovima općenito manje česte (0-3%) i kratkotrajne. Kod žena su stope incidencije artritisa i artralgije općenito više od onih kod djece (12-20%), a reakcije su izraženije i dugotrajnije. Simptomi mogu trajati i mjesecima, a u rijetkim prilikama i godinama. Kod adolescentica je incidencija pojave reakcija u sredini, između one kod djece i one kod žena. Čak i kod starijih žena (u dobi od 35-45 godina) te se reakcije općenito dobro podnose i rijetko ometaju uobičajene aktivnosti.

Hronični artritis

Hronični artritis je bio povezan sa infekcijom divljim tipom virusa rubeole i povezuje se s perzistentnim virusom i/ili virusnim antigenom koji se može izolovati iz tkiva. Samo su u rijetkim slučajevima vakcinisane osobe razvile hronične zglobne simptome.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Predožiranje M-M-RVAXPRO vakcinom je bilo rijetko prijavljeno, a profil neželjenih efekata je bio usporediv s neželjenim efektima zapaženim kod primjene preporučene doze M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: virusna vakcina
ATC klasifikacija: J07BD52

M-M-RVAXPRO je biološki lijek.

Procjena imunogenosti i kliničke efikasnosti

Komparativno kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 1279 osoba vakcinisanih M-M-RVAXPRO vakcinom ili prethodnom kombinovanom (proizvedenom s humanim serumskim albuminom) vakcinom protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc. pokazalo je da te dvije vakcine imaju sličnu imunogenost i sigurnost primjene.

Klinička ispitivanja kod 284 trostruko seronegativne djece u dobi od 11 mjeseci do 7 godina pokazala su da je prethodna kombinovana vakcina protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc. visoko imunogena i da se općenito dobro podnosi. U tim kliničkim ispitivanjima jedna injekcija vakcine je izazvala proizvodnju antitijela inhibicije hemaglutinacije (HI) na morbile kod 95% osoba, proizvodnju neutralizirajućih antitijela na parotitis kod 96% osoba, i proizvodnju HI antitijela na rubeolu kod 99% osoba podložnih infekciji.

Procjena imunogenosti kod djece u dobi od 9 do 12 mjeseci u vrijeme primjene prve doze

Kliničko ispitivanje kvadrivalentne vakcine protiv morbila, parotitisa, rubeole i varicele proizvođača Merck & Co., Inc. je provedeno kod 1620 zdravih ispitanika koji su u vrijeme primjene prve doze bili u dobi od 9 do 12 mjeseci a kojima su primijenjene dvije doze prema kalendaru, u razmaku od 3 mjeseca. Sigurnosni profil nakon prve i druge doze je bio općenito usporediv za sve dobne grupe.

U kompletnoj seriji analiza (vakcinisane osobe bez obzira na početni titar antitijela) postignut je visok nivo serološke zaštite od >99% protiv parotitisa i rubeole nakon druge doze, bez obzira na dob vakcinisane osobe prilikom primjene prve doze. Nakon druge doze vakcine, nivo serološke zaštite protiv morbila je iznosio 98,1% u slučaju kada je prva doza primijenjena u dobi od 11 mjeseci, u odnosu na 98,9% u slučaju kada je prva doza primijenjena u dobi od 12 mjeseci (postignut cilj ispitivanja neinferiornosti). Nakon druge doze vakcine, nivo serološke zaštite protiv morbila je iznosio 94,6% u slučaju kada je prva doza primijenjena u dobi od 9 mjeseci, u odnosu na 98,9% u slučaju kada je prva doza primijenjena u dobi od 12 mjeseci (nije postignut cilj ispitivanja neinferiornosti).

Nivo serološke zaštite protiv morbila, parotitisa i rubeole u kompletnoj seriji analiza prikazan je u Tabeli 1.

Tabela 1: Nivo serološke zaštite protiv morbila, parotitisa i rubeole 6 sedmica nakon prve doze i 6 sedmica nakon druge doze četvorovalentne vakcine protiv morbila, parotitisa, rubeole i varicele, proizvođača Merck & Co., Inc. - Kompletna serija analiza

Valentnost (nivo serološke zaštite)	Vremenski period	Prva doza u dobi od 9 mjeseci/ Druga doza u dobi od 12 mjeseci	Prva doza u dobi od 11 mjeseci/ Druga doza u dobi od 14 mjeseci	Prva doza u dobi od 12 mjeseci/ Druga doza u dobi od 15 mjeseci
-------------------------------------	------------------	---	--	--

		N = 527	N = 480	N = 466
		Nivo serološke zaštite [95% CI]	Nivo serološke zaštite [95% CI]	Nivo serološke zaštite [95% CI]
Morbili (titar ≥255 mIU/ml)	Poslije prve doze	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Poslije druge doze	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotitis (titar ≥10 ELISA Ab jedinica/ml)	Poslije prve doze	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Poslije druge doze	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubeola (titar ≥10 IU/ml)	Poslije prve doze	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Poslije druge doze	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Geometrijske sredine vrijednosti titara (*eng. geometric mean titres; GMTs*) protiv parotitisa i rubeole nakon druge doze bile su usporedive u svim dobnim grupama, dok je GMT protiv morbila bio niži kod osoba koje su prvu dozu primile u dobi od 9 mjeseci, u odnosu na osobe koje su prvu dozu primile u dobi od 11 ili 12 mjeseci.

Komparativno kliničko ispitivanje kod 752 ispitanika koji su primili M-M-RVAXPRO intramuskularno ili supkutano pokazalo je sličan profil imunogenosti kod oba načina primjene.

Efikasnost komponenti prethodne kombinovane vakcine protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc. bila je utvrđena u seriji dvostruko slijepih kontrolisanih terenskih ispitivanja, koja su pokazala visok stepen zaštitne efikasnosti koju su pružale pojedinačne komponente vakcine. Ta ispitivanja su također utvrdila da se serokonverzija kao odgovor na vakcinaciju protiv morbila, parotitisa i rubeole podudarala sa zaštitom od ovih bolesti.

Vakcinacija nakon izlaganja virusima

Vakcinacija osoba izloženih divljem tipu virusa morbila može pružiti djelimičnu zaštitu ako se vakcina primijeni u roku od 72 sata nakon izlaganja. Međutim, ako se vakcina primijeni nekoliko dana prije izlaganja, može se pružiti znatna zaštita. Nema dokaza da vakcinacija može pružiti zaštitu osobama koje su nedavno bile izložene divljem tipu virusa parotitisa ili rubeole.

Efikasnost

Više od 400 miliona doza prethodne kombinovane vakcine protiv morbila, parotitisa i rubeole proizvođača Merck & Co., Inc. distribuirano je širom svijeta (od 1978. do 2003.). Široka primjena dvije doze prema kalendaru vakcinacije u Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama poput Finske i Švedske dovela je do >99% smanjenja incidencije svake od te tri bolesti.

Adolescentice i odrasle žene koje nisu trudne

Vakcinacija živom atenuiranim vakcinom protiv rubeole infekciji podložnih adolescentica i žena reproduktivne dobi koje nisu trudne indicirano je ako se primjenjuju određene mjere opreza (vidi dijelove 4.4 i 4.6). Vakcinacija djevojaka podložnih infekciji rubeolom nakon puberteta pruža individualnu zaštitu od rubeole kasnije tokom trudnoće, čime se sprečava i infekcija fetusa i posljedične urođene malformacije uzrokovane rubeolom.

Prethodno nevakcinisana djeca starija od 9 mjeseci koja su u kontaktu sa trudnicama podložnim infekciji morala bi primiti vakcinu koja sadrži atenuirani virus rubeole (kao što je M-M-RVAXPRO ili jednovalentna vakcina protiv rubeole) kako bi se smanjio rizik od izlaganja trudnica rubeoli.

Osobe koje su podložne infekciji parotitisom i rubeolom

M-M-RVAXPRO vakcina je poželjna za vakcinaciju osoba koje su podložne infekciji parotitisom i rubeolom. Osobe koje je potrebno vakcinisati protiv morbila mogu primiti M-M-RVAXPRO bez obzira na njihov imunološki status u odnosu na parotitis ili rubeolu, ako jednovalentna vakcina protiv morbila nije dostupna.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Prašak

Sorbitol

Natrijev fosfat

Kalijev fosfat

Saharoza

Hidrolizirana želatina

Medij 199 s Hanksovim solima

Eagleova minimalna esencijalna podloga (*engl.* Minimum Essential Medium, Eagle; MEM)

Mononatrijev L-glutamat

Neomicin

Fenolno crvenilo

Natrijev bikarbonat

Hloridna kiselina (za podešavanje pH)

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Rastvarač

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ova se vakcina ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

Vakcina se mora primijeniti odmah nakon rastvaranja; međutim, ispitivanja stabilnosti pokazuju da je rastvorena vakcina stabilna 8 sati kad se čuva u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Vakcina se mora čuvati i transportovati u frižideru (od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Za uslove čuvanja rastvorene vaccine, vidi dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Prašak u bočici (staklo) s čepom (butil guma) i rastvarač u napunjenoj šprici (staklo) sa graničnikom klipa (hlorobutil guma) i zatvaračem na vrhu (stiren-butadien guma), s priloženim iglama.

M-M-RVAXPRO vakcina je dostupna u sljedećim pakovanjima:

1 bočica sa praškom i 1 napunjena šprica sa rastvaračem, sa 2 priložene igle, u kutiji.

10 bočica sa praškom i 10 napunjenih šprica sa rastvaračem, sa 20 priloženih igala, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Za rastvaranje koristite priloženi rastvarač. Rastvarač je bistra bezbojna tečnost. Prije nego što se pomiješa s rastvaračem, prašak ima izgled svijetložutog, kompaktnog, kristaličnog kolačića. Kada se potpuno rastvori, vakcina je bistra žuta tečnost.

Važno je da se za svaku osobu koja se vakciniše koriste posebne sterilne šprice i igle, kako bi se spriječilo prenošenje infektivnih čestica s jedne osobe na drugu.

Uputstva za rastvaranje

Ubrizgajte cijeli sadržaj šprice u bočicu sa praškom. Nježno protresite kako bi se sadržaj dobro promiješao.

Rastvorena vakcina se ne smije koristiti ako primijetite da sadrži bilo kakve čestice ili da se izgled rastvarača, praška ili rastvorene vakcine razlikuje od gore navedenog opisa.

Izvučite cijeli sadržaj rastvorene vakcine iz bočice u istu špricu i injicirajte cijeli volumen.

Ako su priložene dvije igle: jednu iglu koristite za rastvaranje vakcine, a drugu za primjenu vakcine osobi koja će se vakcinisati.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Nosilac dozvole

MERCK SHARP & DOHME BH d.o.o.
Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo
BOSNA I HERCEGOVINA

Proizvođač

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem
NIZOZEMSKA

Proizvođač gotovog lijeka

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem
NIZOZEMSKA

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:

04-07.3-2-1154/16 od 08. jula 2016.

04-07.3-2-1155/16 od 11. jula 2016.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA