

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

M-M-RVAXPRO[®], 3logTCID50/0,5mL + 4,1logTCID50/0,5mL + 3logTCID50/0,5mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv malih boginja, zauški i crvenke (živi atenuisani virusi morbila, parotitisa i rubele)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Posle rekonstitucije jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Živi atenuisani virus morbila, soj Enders Edmonston B.....najmanje 3logTCID50/0,5mL *

Živi atenuisani virus parotitisa, soj Jeryl LynnTM..... najmanje 4,1logTCID50/0,5mL *

Živi atenuisani virus rubele, soj Wistar RA 27/3..... najmanje 3logTCID50/0,5mL *

* *tissue culture infectivity dose-50%*.

Virus malih boginja i virus zauški proizvedeni u ćelijama pilećih embriona.

Virus rubele proizveden u WI-38 humanim diploidnim plućnim fibroblastima.

Vakcina može da sadrži tragove rekombinantnog humanog albumina (rHA).

Ova vakcina sadrži neomicin u tragovima (videti odeljak 4.3).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Prašak: liofilizovani, svetložuti, kompaktni kristalni kolač.

Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

M-M-RVAXPRO je indikovana za istovremenu vakcinaciju protiv morbila (malih boginja), parotitisa (zauški) i rubele (crvenke) kod osoba uzrasta 12 meseci ili starijih (videti odeljak 4.2).

M-M-RVAXPRO se pod posebnim uslovima može primeniti kod odojčadi uzrasta od 9 meseci i starije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Za primenu tokom epidemije malih boginja ili za vakcinaciju posle izlaganja infekciji ili kod dece starije od devet meseci koja nisu prethodno vakcinisana i u kontaktu su sa trudnim ženama koje su osetljive na infekciju, kao i kod osetljivih osoba za koje je verovatno da mogu da obole od zauški i rubele (videti odeljak 5.1).

M-M-RVAXPRO treba da se upotrebljava na osnovu zvaničnih preporuka.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Osobe uzrasta od 12 meseci ili starije

Osobe uzrasta od 12 meseci ili starije treba da prime jednu dozu na odabrani datum. Druga doza može da se primeni najmanje 4 nedelje posle prve doze u skladu sa zvaničnim preporukama. Druga doza je namenjena osobama koje, iz bilo kog razloga, nisu odgovorile na prvu dozu.

Odojčad uzrasta od 9 do 12 meseci

Podaci o imunogenosti i bezbednosti pokazuju da se M-M-RVAXPRO može primeniti kod odojčadi uzrasta od 9 do 12 meseci, u skladu sa zvaničnim preporukama ili kada se rana zaštita smatra neophodnom (npr. u obdaništu, u slučaju epidemije ili putovanja u krajeve sa visokom prevalencijom boginja). Ovu odojčad potrebno je revakcinisati u uzrastu između 12 i 15 meseci. Primenu dodatne doze vakcine koja sadrži virus malih boginja treba razmotriti u skladu sa zvaničnim preporukama (videti odeljak 4.4 i 5.1).

Odojčad ispod 9 meseci starosti

Trenutno nisu na raspolaganju podaci o efikasnosti i bezbednosti primene M-M-RVAXPRO kod dece uzrasta ispod 9 meseci.

Način primene

Vakcina treba da se primeni intramuskularno (i.m.) ili supkutano (s.c.).

Najpogodnija mesta za davanje injekcije su anterolateralni predeo butine kod mlađe dece i deltoidni predeo kod starije dece, adolescenata i odraslih osoba.

Vakcina treba da se primeni supkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili bilo kojim drugim poremećajem koagulacije.

Za mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka, kao i za uputstva za rekonstituciju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

VAKCINA NE SME DA SE DAJE INTRAVASKULARNO.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost u anamnezi na bilo koju vakcinu protiv malih boginja, zauški ili rubele ili preosetljivost na bilo koju supstancu leka, uključujući neomicin (videti odeljke 2, 4.4 i 6.1).

Trudnoća. Dodatno, treba izbeći trudnoću tokom prvog meseca posle vakcinacije (videti odeljak 4.6).

Vakcinaciju treba odložiti tokom bilo koje bolesti sa telesnom temperaturom $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

Aktivna nelečena tuberkuloza. Kod dece koja se leče od tuberkuloze nije došlo do egzacerbacije bolesti kada su imunizovana vakcinom koja sadrži živi virus malih boginja. Do danas nisu prijavljivane studije o uticaju žive vakcine protiv malih boginja kod dece sa nelečenom tuberkulozom.

Krvne diskrazije, leukemija, bilo koja vrsta limfoma ili druge maligne neoplazme koje zahvataju hematopoetski i limfni sistem.

Tekuća imunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-RVAXPRO nije kontraindikovana kod osoba koje primaju kortikosteroide za lokalnu primenu ili niske doze parenteralnih kortikosteroida (na primer za profilaksu astme ili kao supstitucionu terapiju).

Teška humoralna ili celularna (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinovana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i SIDA, ili simptomatska HIV infekcija ili starosno-specifičan procenat CD4+ T-limfocita kod dece ispod 12 meseci: CD4+ < 25%; kod dece od 12 do 35 meseci: CD4+ < 20%; kod dece od 36 do 59 meseci: CD4+ < 15% (videti odeljak 4.4).

Kod teško imunokompromitovanih osoba koje su nesmotreno vakcinisane vakcinom koja sadrži virus malih boginja zabeleženi su slučajevi encefalitisa sa prisustvom inkluzionih tela, pneumonitisa i smrtnog ishoda, kao direktne posledice diseminacije infekcije virusom malih boginja iz vakcine.

Porodična istorija kongenitalne ili hereditarne imunodeficijencije, osim ukoliko se ne dokaže da je potencijalni primalac vakcine očuvanog imuniteta.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod svih vakcina koje se daju injekcijom, odgovarajući medicinski tretman i nadzor moraju uvek biti raspoloživi za slučaj retkih anafilaktičkih reakcija posle primene vakcine (videti odeljak 4.8).

Odrasle osobe i adolescenti sa alergijskim reakcijama u anamnezi mogu imati povećan rizik od pojave anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija. Preporučuje se pažljivo praćenje ovih pacijenata posle vakcinacije u cilju uočavanja ranih znakova ovih reakcija.

Pošto se živa vakcina protiv malih boginja i živa vakcina protiv zauški proizvode u kulturama ćelija pilećih embriona, osobe sa istorijom anafilaktičkih, anafilaktoidnih ili drugih neposrednih alergijskih reakcija (na primer koprivnjača, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenzija ili šok) posle konzumiranja jajeta mogu da imaju povećani rizik za pojavu neposrednih reakcija preosetljivosti. Potrebno je da se pažljivo proceni mogući odnos rizika i koristi pre razmatranja davanja vakcine ovim osobama.

Odgovarajući oprez je potreban kada se M-M-RVAXPRO daje osobama sa konvulzijama u ličnoj ili porodičnoj anamnezi, ili kod osoba sa povredom mozga u anamnezi. Lekar treba da vodi računa o mogućoj pojavi povišene telesne temperature posle vakcinacije (videti odeljak 4.8).

Odojčad uzrasta od 9 do 12 meseci vakcinisana vakcinom protiv malih boginja u vreme epidemije ili zbog nekog drugog razloga možda neće imati odgovor na vakcinu zbog prisustva majčinih antitela u cirkulaciji i/ili zbog nezrelosti imunskog sistema (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovu vakcinu.

Trombocitopenija

Ova vakcina treba da se daje supkutano osobama sa trombocitopenijom ili sa bilo kojim drugim poremećajem koagulacije zato što kod ovih osoba može da dođe do krvarenja posle intramuskularne primene vakcine. Kod osoba koje trenutno imaju trombocitopeniju može da dođe do razvoja teške trombocitopenije posle vakcinacije. Pored ovoga, kod osoba koje su dobile trombocitopeniju posle primanja prve doze M-M-RVAXPRO (ili komponentni ove vakcine), može se javiti trombocitopenija kod ponovljenih doza. Može da se uradi procena serološkog statusa da bi se utvrdilo da li je potrebno da se primeni dodatna doza vakcine. Potrebno je da se pažljivo proceni odnos rizika i koristi pre razmatranja primene vakcine u ovim slučajevima (videti odeljak 4.8).

Ostalo

Može se razmatrati vakcinacija pacijenata sa određenim imunodeficijencijama kod kojih je korist veća od rizika (pacijenti sa asimptomatskom HIV infekcijom, deficijencija IgG potklasa, kongenitalna neutropenija, hronična granulomatozna bolest i bolesti usled deficijencije komplementa).

Kod imunokompromitovanih pacijenata kod kojih ne postoji kontraindikacija za ovu vakcinaciju (videti odeljak 4.3) može se javiti slabiji odgovor nego kod imunokompetentnih pacijenata; zbog čega je kod nekih pacijenata, u slučaju kontakta, moguća pojava malih boginja, zauški i rubele, bez obzira na pravilnu primenu vakcine. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma malih boginja, zauški i rubele.

Vakcinacija sa M-M-RVAXPRO ne mora da obezbedi zaštitu kod svih vakcinisanih osoba.

Transmisija

Kod većine osetljivih osoba, 7 do 28 dana posle vakcinacije zabeleženo je izlučivanje malih količina živog atenuisanog virusa rubele iz nosa ili grla. Ne postoje potvrđeni dokazi koji bi ukazali da se virus na taj način preneo na osetljive osobe koje su bile u kontaktu sa vakcinisanom osobom. Isto tako, prenošenje virusa putem bliskog ličnog kontakta, iako postoji kao teorijska mogućnost, ne smatra se značajnim rizikom. Međutim, zabeleženo je prenošenje virusa rubele iz vakcine na odojčad preko majčinog mleka, ali pri tome nije bilo znakova kliničke bolesti (videti odeljak 4.6).

Nisu prijavljeni slučajevi prenošenja jače atenuisanog soja virusa malih boginja Enders' Edmonston ili soja virusa zauški Jeryl Lynn™ iz vakcine sa vakcinisanih osoba na osetljive osobe.

Interferenca sa laboratorijskim testovima: videti odeljak 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Imunoglobulin

Imunoglobulin (Ig) ne sme da se daje istovremeno sa M-M-RVAXPRO.

Istovremena primena imunoglobulina i M-M-RVAXPRO može da utiče na očekivani imunski odgovor. Vakcinaciju treba odložiti za najmanje 3 meseca posle transfuzije krvi ili plazme ili posle primene humanog serumskog imunoglobulina.

Primena krvnih produkata koji sadrže antitela malih boginja, zauški ili rubele, uključujući preparate imunoglobulina, treba da se izbegava mesec dana posle primene doze M-M-RVAXPRO, osim ukoliko se takva primena ne smatra neophodnom.

Laboratorijski testovi

Posle zasebnog davanja živih atenuisanih vakcina protiv malih boginja, zauški i rubele, zabeleženo je da je moguće da dođe do privremeno smanjene osetljivosti kože na tuberkulin. Stoga, ako treba da se uradi tuberkulinski test kože, to treba učiniti ili u bilo koje vreme pre, ili istovremeno sa, ili 4 do 6 nedelja posle vakcinacije sa M-M-RVAXPRO.

Upotreba sa drugim vakcinama

Do danas nisu sprovedene specifične studije o istovremenoj primeni M-M-RVAXPRO sa drugim vakcinama. Međutim, pošto je pokazano da M-M-RVAXPRO poseduje profil bezbednosti primene i imunogenosti sličan prethodnim formulacijama kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., može da se uzme u obzir iskustvo sa ovom prethodnom vakcinom.

Publikovani klinički podaci podržavaju istovremenu primenu prethodnih formulacija vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. sa drugim vakcinama koje se daju u dečjem uzrastu uključujući DtaP (ili DTwP), IPV (ili OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tip b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tip b sa vakcinom protiv hepatitisa B) i VAR (varičela). Prilikom istovremene primene sa ovim vakcinama, M-M-RVAXPRO treba da se ubrizga na različitom mestu primene ili da se primeni mesec dana pre ili mesec dana posle davanja drugih vakcina koje sadrže živi virus.

Na osnovu kliničkih studija sa kvadrivalentnom vakcinom protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele i sa prethodnim formulacijama kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., M-M-RVAXPRO može da se daje istovremeno (ali na različitom mestu primene) sa Prevenar vakcinom i/ili vakcinom protiv hepatitisa A. U ovim kliničkim studijama dokazano je da nije bilo uticaja na imunološki odgovor i da je opšti bezbednosni profil datih vakcina bio sličan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice ne treba vakcinisati M-M-RVAXPRO vakcinom.

Nisu sprovedene studije o upotrebi M-M-RVAXPRO kod trudnica. Nije poznato da li M-M-RVAXPRO može izazvati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama ili da utiče na reproduktivni kapacitet. Kod trudnica vakcinisanih vakcinom protiv malih boginja ili zauški nije zabeleženo oštećenje fetusa. Iako se teoretski rizik ne može isključiti, nisu zabeleženi slučajevi kongenitalne rubele kod više od 3500 žena za koje se nije znalo da su u ranim fazama trudnoće, a bile su vakcinisane vakcinom koja sadrži virus rubele. Tako da slučajna vakcinacija žena, za koje se nije znalo da su trudne, vakcinama koje sadrže virus malih boginja, zauški, rubela, nije razlog za prekid trudnoće.

Treba izbeći trudnoću tokom 1 meseca nakon vakcinacije. Žene koje nameravaju da zatrudne treba savetovati da trudnoću odlože.

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da je kod žena koje su posle porođaja vakcinisane živom atenuisanom vakcinom protiv rubele, a koje doje dete, bilo moguće da dođe do izlučivanja virusa u majčino mleko i njegovog prenošenja na dete koje doji. Ni kod jednog od odojčadi sa serološki dokazanom infekcijom rubelom nije bilo simptomatske bolesti. Nije poznato da li se virus iz vakcine protiv malih boginja ili zauški izlučuje humanim mlekom i stoga je potreban oprez kada se M-M-RVAXPRO daje ženama koje doje.

Plodnost

Uticaj M-M-RVAXPRO na reproduktivnost nije ispitivan u studijama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Očekuje se da primena M-M-RVAXPRO ima zanemarljiv ili uopšte nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima M-M-RVAXPRO je primenjena kod 1965 dece (videti odeljak 5.1) i opšti profil bezbednosti primene leka bio je komparabilan sa prethodnim formulacijama vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc.

U jednom kliničkom ispitivanju 752 deteta je primilo M-M-RVAXPRO intramuskularno ili supkutano. Opšti profil bezbednosti kod oba načina primene bio je komparabilan, mada su reakcije na mestu primene bile ređe u grupi koja je primila vakcinu intramuskularno (15,8%) u poređenju sa grupom koja je primila vakcinu supkutano (25,8%).

Sve neželjene reakcije su procenjene kod 1940 dece. Među ovom decom, neželjene reakcije vezane za primenu vakcine, sumirane u odeljku b., zabeležene su kod pojedinaca posle vakcinacije sa M-M-RVAXPRO (isključujući izolovane izveštaje čija je učestalost bila < 0,2%).

U poređenju sa prvom dozom, druga doza M-M-RVAXPRO nije povezana sa povećanjem incidence i težine kliničkih simptoma, uključujući simptome koji ukazuju na reakcije preosetljivosti.

Pored ovoga, druge neželjene reakcije zabeležene u postmarketinškoj primeni M-M-RVAXPRO i/ili u kliničkim studijama i u postmarketinškoj primeni prethodnih formulacija monovalentne i kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., bez obzira na njihovu uzročno-posledičnu povezanost ili učestalost, na raspolaganju su i sumirana su u odeljku b. (učestalost nepoznata). Ovi podaci su zabeleženi na osnovu više od 400 miliona doza koje su distribuirane širom sveta.

Neželjene reakcije koje su najčešće prijavljivane kod upotrebe M-M-RVAXPRO bile su: povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša); reakcije na mestu primene, uključujući bol, otok i eritem.

b. Tabela spisak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti ispoljavanja, koristeći sledeću konvenciju:

[Veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); nepoznate učestalosti (ne mogu da se procene na osnovu raspoloživih podataka)].

Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta ili virusna infekcija	Povremena
Aseptični meningitis [†] , atipične male boginje, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozni panencefalitis [†]	Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema	
Anafilaktoidna reakcija, anafilaksa i slične pojave, kao što su angioneurotski edem, edem lica ili periferni edem	Nepoznata
Psihijatrijski poremećaji	
Iritabilnost	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	
Afebrilne konvulzije ili epileptički napadi, ataksija, vrtoglavica, encefalitis [†] , encefalopatija [†] , febrilne konvulzije (kod dece), <i>Guillain-Barre</i> -ov sindrom, glavobolja, encefalitis sa inkluzionim telima posle infekcije virusom malih boginja (MIBE) (videti odeljak 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	Nepoznata
Poremećaji oka	
Konjunktivitis, retinitis	Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	
Nervna gluvoća	Nepoznata
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Rinoreja	Povremena
Bronhijalni spazam, kašalj, pneumonija, pneumonitis (videti odeljak 4.3), bolno grlo	Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja ili povraćanje	Povremena
Mučnina	Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Morbiliformni raš ili druge vrste raša	Česta
Urtikarija	Povremena
Panikulitis, purpura, induracija kože, <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, pruritus	Nepoznata

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Artritis [†] i/ili artralgijski [†] (obično prolazni, retko hronični), mialgija	Nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša), eritem na mestu primene, bol na mestu primene i otok na mestu primene	Veoma česta
Modrica na mestu primene	Česta
Raš na mestu primene	Povremena
Kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mestu primene, povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša), opšta slabost, papilitis, periferni edem, otok, osetljivost na dodir, vezikule na mestu primene, plikovi i žarenje na mestu primene	Nepoznata
Vaskularni poremećaji	
Vaskulitis	Nepoznata

[†] Videti odeljak c.

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Aseptični meningitis

Zabeleženi su slučajevi aseptičnog meningitisa posle vakcinacije protiv malih boginja, zauški i rubele. Iako je pokazan uzročno-posledični odnos između ostalih sojeva iz vakcine protiv zaušaka i aseptičnog meningitisa, nema dokaza koji bi povezali vakcinu protiv zaušaka koja sadrži Jeryl Lynn™ soj virusa zaušaka sa aseptičnim meningitisom.

Encefalitis i encefalopatija

Kod teško imunokompromitovanih osoba nenamerno vakcinisanih vakcinom koja sadrži virus malih boginja, zabeleženi su encefalitis izazvan inkluzionim telima malih boginja, pneumonitis, i smrtni ishod kao direktna posledica diseminovane infekcije virusom malih boginja iz vakcine (videti deo 4.3); diseminovana infekcija virusom zauški i virusom rubele iz vakcine je takođe zabeležena.

Subakutni sklerozni panencefalitis (SSPE)

Nema dokaza da vakcina protiv malih boginja može da izazove SSPE. Zabeleženi su slučajevi SSPE kod dece koja nisu imala infekciju živim (infektivnim) tipom virusa malih boginja u anamnezi, ali su primila vakcinu protiv malih boginja. Neki od ovih slučajeva su možda bili posledica neprepoznatih malih boginja u prvoj godini života ili su moguće uzrokovani vakcinacijom protiv malih boginja. Rezultati jedne retrospektivne studije slučajeva koju je sproveo Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti ukazuju na to da je sveukupni efekat vakcine protiv malih boginja bio zaštita protiv SSPE, jer je vakcinacija sprečila pojavu malih boginja kojima je svojstven rizik za pojavu SSPE.

Artralgijski i/ili artritis

Artralgijski i/ili artritis (obično prolazni, retko hronični) i polineuritis su karakteristike infekcije živim (infektivnim) tipom virusa rubele i razlikuju se po učestalosti i težini u odnosu na godine starosti i pol, a najčešće i najteže su kod odraslih osoba ženskog pola, a najređe i najlakše kod dece u predpubertetskom uzrastu. Posle vakcinacije dece reakcije na zglobovima se javljaju povremeno (0-3%) i kratko traju. Kod žena, stope incidence artritisa i artralgijske su generalno više od onih zabeleženih kod dece (12-20%) i reakcije imaju tendenciju da budu izraženije i da duže traju. Simptomi mogu da perzistiraju po nekoliko meseci, a, u retkim slučajevima, i po nekoliko godina. Kod adolescenata ženskog pola reakcije su srednjeg intenziteta - između onih kod dece i onih kod odraslih žena. Čak i kod starijih žena (35-45 godina) ove reakcije se uopšteno dobro podnose i retko ometaju normalne aktivnosti.

Hronični artritis

Hronični artritis je bio udružen sa infekcijom divljim tipom virusa rubele i bio je povezan sa perzistentnim virusom i/ili virusnim antigenom koji je izolovan iz telesnih tkiva. Samo u retkim slučajevima došlo je do pojave hroničnih simptoma u zglobovima kod vakcinisanih osoba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena više od preporučene doze M-M-RVAXPRO je retko zabeležena i profil neželjenih reakcija bio je komparabilan sa onim zapaženim kod preporučene doze M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcina protiv malih boginja, crvenke i zauški

ATC šifra: J07BD52

Procena imunogenosti i kliničke efikasnosti

Komparativna studija sprovedena na 1279 subjekata koji su primili M-M-RVAXPRO ili prethodnu formulaciju (koja se proizvodi sa humanim serumskim albuminom) vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., pokazala je da ova dva proizvoda ispoljavaju sličnu imunogenost i bezbednost.

Kliničke studije sprovedene kod 284 trostruko seronegativne dece uzrasta od 11 meseci do 7 godina pokazale su da je prethodna formulacija vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. visoko imunogena i da se generalno dobro podnosi. U ovim studijama pojedinačna injekcija vakcine je indukovala antitela za male boginje koja inhibiraju hemaglutinaciju (HI) kod 95% osetljivih osoba, neutrališuća antitela za zauške kod 96% osetljivih osoba i HI antitela za rubelu kod 99% osetljivih osoba.

Procena imunogenosti kod dece od 9 do 12 meseci prilikom primene prve doze

Sprovedena je studija sa kvadrivalentnom vakcinom protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele (proizveo Merck & Co., Inc.), koja je primenjena u 2 doze, u razmaku od 3 meseca kod 1620 zdravih pojedinaca uzrasta od 9 do 12 meseci u trenutku primene prve doze. Bezbednosni profil posle prve i druge doze generalno je bio uporediv za sve starosne grupe.

U kompletnom setu analiza (vakcinisani subjekti nezavisno od njihove početne vrednosti titra antitela), visoke vrednosti seroprotektivnosti od >99% za zauške i rubelu su bile dobijene posle doze 2, nezavisno od uzrasta vakcinisanog kod primene doze 1. Posle doze 2, vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama iznosile su 98,1% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 11 meseci, u poređenju sa 98,9% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 12 meseci (cilj studije ne-inferiornosti je postignut). Posle dve doze, vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama su iznosili 94,6% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 9 meseci,

u poređenju sa 98,9% kada je prva doza bila data u uzrastu od 12 meseci (cilj studije ne-inferiornosti nije postignut).

Vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama, zauškama i rubelama za kompletan set analiza su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1: Vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama, zauškama i rubelama 6 nedelja posle doze 1 i 6 nedelja posle doze 2 kvadrivalentne vakcine protiv malih boginja, zauški, rubela i varičele, koju proizvodi Merck & Co., Inc. – Kompletan set analiza

Valenca (nivo seroprotektivnosti)	Vremenska odrednica	Doza 1 u 9 mesecu / Doza 2 u 12 mesecu N = 527	Doza-1 u 11 mesecu / Doza 2 u 14 mesecu N = 480	Doza 1 u 12 mesecu / Doza 2 u 15 mesecu N = 466
		Opseg seroprotektivnosti [95% CI]	Opseg seroprotektivnosti [95% CI]	Opseg seroprotektivnosti [95% CI]
Male boginje (titar ≥ 255 mIU/mL)	Post-Doza 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Post-Doza 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Zauške (titar ≥ 10 ELISA Ab jedinica /mL)	Post-Doza 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Post-Doza 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubela (titar ≥ 10 IU/mL)	Post-Doza 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Post-Doza 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Srednje geometrijske vrednosti titra posle doze 2 (GMTs) protiv zauški i rubele je bila komparabilna za sve starosne kategorije, dok su GMTs protiv malih boginja bile niže kod subjekata koji su prvu dozu primili u uzrastu od 9 meseci, u poređenju sa subjektima koji su prvu dozu primili u uzrastu od 11 ili 12 meseci.

Komparativna studija sprovedena kod 752 subjekta koji su primili M-M-RVAXPRO bilo intramuskularno, bilo supkutano, pokazala je sličan profil imunogenosti između ova dva načina primene.

Efikasnost komponenata prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., utvrđena je u seriji dvostruko-slepih, kontrolisanih, terenskih ispitivanja koja su pokazala visoki stepen protektivne efikasnosti koju su pružile individualne komponente vakcine. Ove studije su takođe utvrdile da se serokonverzija, kao odgovor na vakcinaciju protiv malih boginja, zauški i rubele podudarala sa zaštitom od ovih bolesti.

Vakcinacija posle izlaganja virusu

Vakcinacija osoba koje su bile izložene živom (infektivnom) tipu virusa malih boginja može da ostvari izvestan stepen zaštite ako se vakcina primeni u vremenu od 72 sata posle izlaganja virusu. Međutim, ako se vakcina primeni nekoliko dana pre izlaganja, može da se ostvari značajna zaštita. Ne postoji dokaz na osnovu koga može da se zaključi da će vakcinacija obezbediti zaštitu kod osoba koje su bile nedavno izložene živom (infektivnom) tipu virusa zauški ili živom (infektivnom) tipu virusa rubele.

Efikasnost

Više od 400 miliona doza prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. distribuirano je širom sveta (1978.-2003.). Široka primena rasporeda vakcinacije koja se vrši davanjem dve doze u SAD i zemljama poput Finske i Švedske, dovela je do smanjenja incidence svake od tri ciljne bolesti za > 99%.

Adolescentkinje i odrasle žene koje nisu trudne

Vakcinacija živom atenuisanom vakcinom protiv rubele kod osetljivih adolescentkinja i odraslih žena u reproduktivnom periodu koje nisu trudne, indikovana je ukoliko se poštuju određene mere predostrožnosti (videti odeljke 4.4 i 4.6). Vakcinacija osetljivih osoba ženskog pola posle puberteta obezbeđuje individualnu zaštitu od kasnije infekcije rubelom tokom trudnoće što, za uzvrat, sprečava infekciju fetusa i posledično kongenitalno oštećenje uzrokovano rubelom.

Prethodno nevakcinisana deca starija od 9 meseci koja su u kontaktu sa osetljivim trudnim ženama treba da prime živu vakcinu koja sadrži atenuisani virus rubele (kao što je to M-M-RVAXPRO ili monovalentna vakcina protiv rubele) da bi se smanjio rizik izloženosti trudnih žena rubeli.

Osobe za koje je verovatno da su osetljive na zauške i rubelu

M-M-RVAXPRO je poželjna za vakcinaciju osoba za koje je verovatno da su osetljive na infekciju zauškama i rubelom. Ukoliko monovalentna vakcina nije na raspolaganju, osobe koje treba da se vakcinišu protiv malih boginja mogu da prime M-M-RVAXPRO, bez obzira na njihov imunološki status koji se odnosi na zauške ili rubelu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene pretkliničke studije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Sorbitol;
Natrijum-fosfat;
Kalijum-fosfat;
Saharoza;
Hidrolizovani želatin;
Medijum 199 sa Henksovim solima;
Minimalni esencijalni medijum, Igl;
Mononatrijum-L-glutamat, monohidrat;
Neomicin;
Fenol crveno;
Natrijum-bikarbonat.

Rastvarač:

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Pošto nisu sprovedene studije kompatibilnosti, ova vakcina ne sme da se meša sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Nakon rekonstitucije vakcina treba odmah da se upotrebi. Ukoliko se ne upotrebi odmah, dokazano je da je rekonstituisana vakcina stabilna 8 sati kada se čuva u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu sa praškom u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije medicinskog proizvoda videti deo 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje:

Prašak: staklena bočica (staklo tip I) sa sivim čepom od butil gume i aluminijumskim prstenom i plavim plastičnim zatvaračem.

Rastvarač: Napunjen injekcioni špric (Ph.Eur. tip I) zapremine 1 mL sa klipnim zatvaračem šprica od hlorbutil gume PH 701/50 i kapom (tip cap) od stiren-butadien gume.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem sa dve nepričvršćene igle. Sve ovo je smešteno u plastičnom blisteru. Po dva blistera su međusobno spojena tako da ukupno ima pet spojenih blistera. U kutiji se nalazi i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Koristiti priloženi rastvarač za rekonstituciju. Rastvarač je bistra i bezbojna tečnost. Pre mešanja sa rastvaračem prašak je u obliku kompaktnog kristalnog kolača svetlo žute boje. Kada se kompletno rekonstituiše vakcina je bistra tečnost žute boje.

Važno je da se za svakog pacijenta koriste poseban sterilni špric i igla da bi se sprečilo prenošenje infektivnih agenasa sa jedne osobe na drugu.

Uputstva za rekonstituciju

Ubrizgajte kompletan sadržaj šprica u bočicu u kojoj se nalazi prašak. Lagano protresite da biste potpuno izmešali.

Rekonstituisana vakcina ne sme da se koristi ako se u njoj uoči prisustvo bilo kojih stranih čestica ili ako se izgled rastvarača, praška ili rekonstituisane vakcine razlikuje od onog koji je opisan u prethodnom tekstu.

Izvučite kompletan sadržaj rekonstituisane vakcine iz bočice u isti špric i injektujte ceo sadržaj.

Ako su date dve igle: koristite jednu iglu za rekonstituciju vakcine, a drugu za davanje vakcine osobi koja treba da se vakciniše.

Odlaganje neupotrebljenog leka i otpadnog materijala vrši se u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

M-M-RVAXPRO, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-01457-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole

M-M-RVAXPRO, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
17.09.2012.

Datum obnove dozvole

M-M-RVAXPRO, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
06.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.