SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RvaxPro, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Vakcina protiv morbila, parotitisa i rubele, živa atenuirana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Poslije rekonstitucije jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Virus morbila (malih boginja[1]), soj Enders' Edmonston (živi, atenuirani)..... ne manje od 1 x 10^3 $TCID_{50}$*
Virus parotitisa (zauški[1]), soj Jeryl Lynn [nivo B] (živi, atenuirani)..... ne manje od 12,5 x 10^3 $TCID_{50}$*
Virus rubele[2], soj Wistar RA 27/3 (živi, atenuirani)..... ne manje od 1 x 10^3 $TCID_{50}$*

** infektivna doza za 50% tkivne kulture*

[1] Virus malih boginja i virus zauški proizvedeni u ćelijama pilećih embriona.
[2] 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 (vidjeti dio 4.3).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Vakcina sadrži 14,5 miligrama sorbitola po dozi. Vidjeti dio 4.4.

Za spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Prije rekonstitucije, prašak je u obliku kompaktnog kristalnog kolača svijetlo žute boje, a rastvarač je bistra, bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

M-M-RvaxPro je indikovana za istovremenu vakcinaciju protiv malih boginja, zauški i rubele kod osoba uzrasta 12 mjeseci ili starijih (vidjeti dio 4.2).

M-M-RvaxPro se pod posebnim uslovima može primijeniti kod odojčadi uzrasta od 9 mjeseci i starije (vidjeti djelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za primjenu tokom epidemije malih boginja ili za vakcinaciju poslije izlaganja infekciji ili kod djece starije od 9 mjeseci koja nijesu prethodno vakcinisana i u kontaktu su sa trudnim ženama koje su

osjetljive na infekciju, kao i kod osjetljivih osoba za koje je vjerovatno da mogu da obole od zauški i rubele (vidjeti dio 5.1.).

M-M-RvaxPro treba da se upotrebljava u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

- Osobe uzrasta od 12 mjeseci ili starije:
  Osobe uzrasta od 12 mjeseci ili starije treba da prime jednu dozu na odabrani datum. Druga doza može da se primijeni najmanje 4 nedjelje poslije prve doze u skladu sa zvaničnim preporukama. Druga doza je namijenjena osobama koje iz bilo kog razloga nijesu odgovorile na prvu dozu.

- Odojčad uzrasta od 9 do 12 mjeseci starosti:
  Podaci o imunogenosti i bezbjednosti pokazuju da se M-M-RvaxPro može primijeniti kod odojčadi uzrasta od 9 do 12 mjeseci, u skladu sa zvaničnim preporukama ili kada se rana zaštita smatra neophodnom (npr. u vrtiću, u slučaju epidemije ili putovanja u krajeve sa visokom prevalencom boginja). Ovu odojčad potrebno je revakcinisati u uzrastu između 12 i 15 mjeseci. Primjenu dodatne doze vakcine koja sadrži virus malih boginja treba razmotriti u skladu sa zvaničnim preporukama (vidjeti djelove 4.4 i 5.1).

- Odojčad ispod 9 mjeseci starosti:
  Trenutno nijesu na raspolaganju podaci o efikasnosti i bezbjednosti primjene M-M-RvaxPro kod djece ispod 9 mjeseci starosti.

Način primjene

Vakcina treba da se primijeni intramuskularno (IM) ili subkutano (SC).

Najpogodnija mjesta za davanje injekcije su anterolateralni predio butine kod mlađe djece i deltoidni predio kod starije djece, adolescenata i odraslih osoba.

Vakcina treba da se primijeni subkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili bilo kojim drugim poremećajem koagulacije.

Za mjere opreza koje treba preduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka, kao i za uputstva za rekonstituciju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

VAKCINA NE SMIJE DA SE DAJE INTRAVASKULARNO.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koju vakcinu protiv malih boginja, zauški ili rubele ili pomoćnu supstancu lijeka navedenu u dijelu 6.1, uključujući neomicin (vidjeti djelove 2 i 4.4).

Trudnoća. Dodatno, treba izbjeći trudnoću tokom prvog mjeseca poslije vakcinacije (vidjeti dio 4.6).

Vakcinaciju treba odložiti tokom bilo koje bolesti sa tjelesnom temperaturom > 38,5°C.

Aktivna neliječena tuberkuloza. Kod djece koja se liječe od tuberkuloze nije došlo do egzacerbacije bolesti kada su imunizovana vakcinom koja sadrži živi virus malih boginja. Do danas nijesu prijavljivane studije o uticaju žive vakcine protiv malih boginja kod djece sa neliječenom tuberkulozom.

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

Tekuća imunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-RvaxPro nije kontraindikovana kod osoba koje primaju kortikosteroide za topikalnu primjenu ili niske doze parenteralnih kortikosteroida (na primjer za profilaksu astme ili kao supstitucionu terapiju).

Teška humoralna ili celularna (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinovana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i AIDS (engl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), ili simptomatska HIV infekciju ili starosno-specifičan procenat CD4+ T-limfocita kod djece ispod 12 mjeseci: CD+4 < 25%, kod djece od 12 do 35 mjeseci: CD+ <20%; kod djece od 36 do 59 mjeseci: CD4+ <15% (vidjeti dio 4.4).

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost u primjeni bioloških ljekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka treba da budu jasno zabilježeni.

Kao i kod svih vakcina koje se daju injekcijom, odgovarajući medicinski tretman i nadzor moraju uvijek biti raspoloživi za slučaj rijetkih anafilaktičkih reakcija poslije primjene vakcine (vidjeti dio 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 poslije 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 primjer koprivnjača, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenzija ili šok) poslije konzumiranja jajeta mogu da imaju povećani rizik za pojavu neposrednih reakcija preosjetljivosti. Potrebno je da se pažljivo procijeni mogući odnos rizika i koristi prije 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. Ljekar treba da vodi računa o mogućoj pojavi povišene tjelesne temperature poslije vakcinacije (vidjeti dio 4.8).

Odojčad od 9 do 12 mjeseci starosti vakcinisana vakcinom koja sadrži male boginje tokom epidemije malih boginja ili iz drugih razloga, mogu da ne reaguju na vakcinu zbog prisustva cirkulišućih antitijela majčinog porijekla i/ili zbog nezrelosti imunog sistema (vidjeti djelove 4.2 i 5.1).

Trombocitopenija

Ova vakcina treba da se daje subkutano osobama sa trombocitopenijom ili sa bilo kojim drugim poremećajem koagulacije zato što kod ovih osoba može da dođe do krvarenja poslije intramuskularne primjene vakcine. Kod osoba koje trenutno imaju trombocitopeniju može da dođe do razvoja teške trombocitopenije poslije vakcinacije. Pored ovoga, kod osoba koje su dobile trombocitopeniju poslije primanja prve doze M-M-RvaxPro (ili komponentni ove vakcine), može se javiti trombocitopenija kod ponovljenih doza. Može da se uradi procjena serološkog statusa da bi se utvrdilo da li je potrebno da se

primijeni dodatna doza vakcine. Potrebno je da se pažljivo procijeni odnos rizika i koristi prije razmatranja primjene vakcine u ovim slučajevima (vidjeti dio 4.8).

Ostalo
Može se razmatrati vakcinacija pacijenata sa određenim imunodeficijencijama kod kojih korist nadmašuje rizik (pacijenti sa asimptomatskom HIV infekcijom, deficijencija IgG potklasa, kongenitalna neutropenija, hronična granulomatozna bolest i bolesti usljed deficijencije komplementa).

Kod imunokompromitovanih pacijenata kod kojih ne postoji kontraindikacija za ovu vakcinaciju (vidjeti dio 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 primjenu vakcine. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma malih boginja, zauški i rubele.

Vakcinacija sa M-M-RvaxPro ne mora da obezbijedi zaštitu kod svih vakcinisanih osoba.

Transmisija
Kod većine osjetljivih osoba, 7 do 28 dana poslije vakcinacije zabilježeno je izlučivanje malih količina živog atenuiranog virusa rubele iz nosa ili grla. Ne postoje potvrđeni dokazi koji bi ukazali da se virus na taj način prenio na osjetljive 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, zabilježeno je prenošenje virusa rubele iz vakcine na odojčad preko majčinog mlijeka, ali pri tome nije bilo znakova kliničke bolesti (vidjeti dio 4.6).

Nijesu prijavljeni slučajevi prenošenja jače atenuiranog soja virusa malih boginja Enders' Edmonston ili soja virusa zauški Jeryl Lynn iz vakcine sa vakcinisanih osoba na osjetljive osobe.

Natrijum
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 miligrama) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Kalijum
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol kalijuma (39 miligrama) po dozi, tj. suštinski je bez kalijuma.

Sorbitol (E420)
Ovaj lijek sadrži 14,5 miligrama sorbitola po dozi. Dodatni efekat istovremeno primijenjenih ljekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i dijetetski unos sorbotila (ili fruktoze) treba uzeti u obzir.

Interferenca sa laboratorijskim testovima: vidjeti dio 4.5.

4.5. Interakcije sa drugim ljekovima i druge vrste interakcija

Imunoglobulin
Imunoglobulin (Ig) ne smije da se daje istovremeno sa M-M-RvaxPro.

Istovremena primjena imunoglobulina i M-M-RvaxPro može da utiče na očekivani imunološki odgovor. Vakcinaciju treba odložiti za najmanje 3 mjeseca poslije transfuzije krvi ili plazme ili poslije primjene humanog imunog serumskog globulina.

Primjena krvnih produkata koji sadrže antitijela malih boginja, zauški ili rubele, uključujući preparate imunoglobulina, treba da se izbjegava mjesec dana poslije primjene doze M-M-RvaxPro, osim ukoliko se takva primjena ne smatra neophodnom.

Laboratorijski testovi
Poslije zasebnog davanja živih atenuiranih vakcina protiv malih boginja, zauški i rubele, zabilježeno je da je moguće da dođe do privremeno smanjene osjetljivosti kože na tuberkulin. Stoga, ako treba da se

uradi tuberkulinski test kože, to treba učiniti ili u bilo koje vrijeme prije ili istovremeno ili 4 do 6 nedjelja poslije vakcinacije sa M-M-RvaxPro.

Upotreba sa drugim vakcinama
Do danas nijesu sprovedene specifične studije o istovremenoj primjeni M-M-RvaxPro sa drugim vakcinama. Međutim, pošto je pokazano da M-M-RvaxPro posjeduje profil bezbjednosti primjene i imunogenosti sličan prethodnim formulacijama kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA (u nastavku teksta MSD), može da se uzme u obzir iskustvo sa ovom prethodnom vakcinom.

Publikovani klinički podaci podržavaju istovremenu primjenu prethodnih formulacija vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi MSD, sa drugim vakcinama koje se daju u dječjem 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 primjene sa ovim vakcinama, M-M-RvaxPro treba da se ubrizga na različitom mjestu primjene ili da se primijeni mjesec dana prije ili mjesec dana poslije 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 MSD, M-M-RvaxPro može da se daje istovremeno (ali na različitom mjestu primjene) 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 bezbjednosni profil datih vakcina bio sličan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Trudnice ne treba vakcinisati M-M-RVaxPRO vakcinom.

Nijesu sprovedene studije o upotrebi M-M-RvaxPro kod trudnica.

Pri pregledu više od 3500 žena koje su, ne znajući da su u ranim fazama trudnoće, bile vakcinisane vakcinom koja sadrži virus rubele, nijesu prijavljeni slučajevi sindroma kongenitalne rubele. Naknadnim postmarketinškim praćenjem identifikovan je sindrom kongenitalne rubele povezan sa sojem vakcine protiv rubele nakon slučajne vakcinacije trudnica vakcinom protiv malih boginja, zauški i rubele.

Nije dokumentovano oštećenje fetusa kod trudnica koje su primile vakcinu protiv malih boginja ili zauški.

Slučajna vakcinacija žena koje u trenutku vakcinacije ne znaju da su trudne, vakcinama koje sadrže virus malih boginja, zauški ili rubele, ne treba da bude razlog za prekid trudnoće.

Treba izbjeći trudnoću tokom 1 mjeseca nakon vakcinacije. Žene koje namjeravaju da zatrudne treba savjetovati da trudnoću odlože.

Dojenje
Ispitivanja su pokazala da je kod žena koje su poslije porođaja vakcinisane živom atenuiranom vakcinom protiv rubele, a koje doje dijete bilo moguće da dođe do izlučivanja virusa u majčino mlijeko i njegovog prenošenja na dijete 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 mlijekom 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 na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Nijesu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Očekuje se da primjena M-M-RvaxPro ima zanemarljiv ili uopšte nema uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbjednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima M-M-RvaxPro je primijenjena kod 1965 djece (vidjeti dio 5.1) i opšti profil bezbjednosti primjene lijeka bio je komparabilan sa prethodnim formulacijama vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi MSD.

U jednom kliničkom ispitivanju 752 djece je primilo M-M-RvaxPro intramuskularno ili subkutano. Opšti profil bezbjednosti kod oba načina primjene bio je komparabilan, mada su reakcije na mjestu primjene bile rjeđe u grupi koja je primila vakcinu intramuskularno (15,8%) u poređenju sa grupom koja je primila vakcinu subkutano (25,8%).

Sve neželjene reakcije su procijenjene kod 1940 djece. Među ovom djecom, neželjene reakcije vezane za primjenu vakcine, sumirane u dijelu b., zabilježene su kod pojedinaca poslije vakcinacije sa M-M-RvaxPro (isključujući izolovane izvještaje 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 preosjetljivosti.

Pored ovoga, druge neželjene reakcije zabilježene u postmarketinškoj primjeni M-M-RvaxPro i/ili u kliničkim studijama i u postmarketinškoj primjeni prethodnih formulacija monovalentne i kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi MSD, bez obzira na njihovu uzročno-posljedičnu povezanost ili učestalost, na raspolaganju su i sumirana su u dijelu b. Učestalost ovih neželjenih reakcija kvalifikovana je kao “nije poznata” kada ne može biti procijenjena na osnovu dostupnih podataka. Ovi podaci su zabilježeni na osnovu više od 400 miliona doza koje su distribuirane širom svijeta.

Neželjene reakcije koje su najčešće prijavljivane kod upotrebe M-M-RvaxPro bile su: povišena tjelesna temperatura (38,5°C ili viša); reakcije na mjestu primjene, uključujući bol, otok i eritem.

b. Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti ispoljavanja, koristeći sljedeću konvenciju:
[Veoma često (≥ 1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); rijetko (>1/10000 do <1/1000); nepoznate učestalosti (ne mogu da se procijene na osnovu raspoloživih podataka)].

Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta ili virusna infekcija	Povremeno
Aseptični meningitis†, atipične male boginje, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozni panencefalitis†	Nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	Nepoznato
Imunološki poremećaji	
Anafilaktoidna reakcija, anafilaksa i slične pojave, kao što su angioneurotski edem, edem lica i periferni edem	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	
Plakanje	Povremeno

Iritabilnost	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Afebrilne konvulzije ili epileptički napadi, ataksija, vrtoglavica, encefalitis†, encefalopatija†, febrilne konvulzije (kod djece), Guillain-Barre-ov sindrom, glavobolja, encefalitis sa inkluzionim tijelima poslije infekcije virusom malih boginja (engl. *Measles inclusion body encephalitis*, MIBE) (vidjeti dio 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	Nepoznato
Poremećaji na nivou oka	
Konjunktivitis, retinitis	Nepoznato
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	
Nervna gluvoća	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Rinoreja	Povremeno
Bronhijalni spazam, kašalj, pneumonija, pneumonitis (vidjeti dio 4.3), bolno grlo	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja ili povraćanje	Povremeno
Mučnina	Nepoznato
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	
Morbiliformni raš ili druge vrste raša	Često
Urtikarija	Povremeno
Panikulitis, pruritus, purpura, induracija kože, Stivens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Artritis† i/ili artralgija† (obično prolazni, rijetko hronični), mialgija	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Povišena tjelesna temperatura (38,5°C ili viša), eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene i otok na mjestu primjene	Veoma često
Modrica na mjestu primjene	Često
Raš na mjestu primjene	Povremeno
Kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mjestu primjene, opšta slabost, papilitis, periferni edem, otok, osjetljivost na dodir, vezikule na mjestu primjene, plikovi i žarenje na mjestu primjene	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	
Vaskulitis	Nepoznato

† Vidjeti dio c.

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Aseptični meningitis

Zabilježeni su slučajevi aseptičnog meningitisa poslije vakcinacije protiv malih boginja, zauški i rubele. Iako je pokazan uzročno-posljedični 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 nenamjerno vakcinisanih vakcinom koja sadrži virus malih boginja, prijavljeni su encefalitis izazvan inkluzionim tijelima malih boginja (MIBE), pneumonitis, i smrtni ishod kao direktna posljedica diseminovane infekcije virusom malih boginja iz vakcine (vidjeti dio 4.3); diseminovana infekcija virusom zauški i virusom rubele iz vakcine je takođe prijavljena.

Subakutni sklerozni panencefalitis (SSPE)

Nema dokaza da vakcina protiv malih boginja može da izazove SSPE. Zabilježeni su slučajevi SSPE kod djece koja nijesu imala infekciju divljim tipom (engl. *wild type*) virusa malih boginja u anamnezi,

ali su primila vakcinu protiv malih boginja. Neki od ovih slučajeva su možda bili posljedica 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 spriječila pojavu malih boginja kojima je svojstven rizik za pojavu SSPE.

Artralgija i/ili artritis

Artralgija i/ili artritis (obično prolazni, rijetko 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 djece u predpubertetskom uzrastu. Poslije vakcinacije djece reakcije na zglobovima se javljaju povremeno (0-3%) i kratko traju. Kod žena, stope incidence artritisa i artralgije su generalno više od onih zabilježenih kod djece (12-20%) i reakcije imaju tendenciju da budu izraženije i da duže traju. Simptomi mogu da perzistiraju po nekoliko mjeseci, a u rijetkim slučajevima i po nekoliko godina. Kod adolescenata ženskog pola reakcije su srednjeg intenziteta - između onih kod djece i onih kod odraslih žena. Čak i kod starijih žena (35-45 godina) ove reakcije se uopšteno dobro podnose i rijetko 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 tjelesnih tkiva. Samo u rijetkim slučajevima došlo je do pojave hroničnih simptoma u zglobovima kod vakcinisanih osoba.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva
Odjeljenje za farmakovigilancu
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280
fax: +382 (0) 20 310 581
www.cinmed.me
nezeljenadejstva@cinmed.me
putem IS zdravstvene zaštite
QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:

4.9. Predoziranje

Primjena više od preporučene doze M-M-RvaxPro je rijetko zabilježena 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 morbila, parotitisa i rubele, živa atenuirana

ATC kod: J07BD52

Procjena 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 MSD, pokazala je da ova 2 proizvoda ispoljavaju sličnu imunogenost i bezbjednost.

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

Procjena imunogenosti kod djece od 9 do 12 mjeseci prilikom primjene prve doze
Sprovedena je studija sa kvadrivalentnom vakcinom protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele (proizveo MSD), koja je primijenjena u 2 doze, u razmaku od 3 mjeseca kod 1620 zdravih pojedinaca uzrasta od 9 do 12 mjeseci u trenutku primjene prve doze. Bezbjednosni profil poslije prve i druge doze generalno je bio uporediv za sve starosne grupe.

U kompletnom setu analiza (vakcinisani subjekti nezavisno od njihove početne vrijednosti titra antitijela), visoke vrijednosti seroprotektivnosti od >99% za zauške i rubelu su bile dobijene poslije doze 2, nezavisno od uzrasta vakcinisanog kod primjene doze 1. Poslije doze 2, vrijednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama iznosile su 98.1% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 11 mjeseci, u poređenju sa 98.9% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 12 mjeseci (cilj studije ne-inferiornosti je postignut). Poslije dvije doze, vrijednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama su iznosile 94.6% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 9 mjeseci, u poređenju sa 98.9% kada je prva doza bila data u uzrastu od 12 mjeseci (cilj studije ne-inferiornosti nije postignut).

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

Tabela 1: Vrijednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama, zauškama i rubelama 6 nedjelja poslije doze 1 i 6 nedjelja poslije doze 2 kvadrivalentne vakcine protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele, koju proizvodi MSD – Kompletan set analiza

Valenca (nivo seroprotektivnosti)	**Vremenska odrednica**	**Doza 1 u 9 mjesecu / Doza 2 u 12 mjesecu N = 527**	**Doza–1 u 11 mjesecu / Doza 2 u 14 mjesecu N = 480**	**Doza 1 u 12 mjesecu / Doza 2 u 15 mjesecu N = 466**
		Vrednost seroprotektivnosti [95% CI]	**Vrednost seroprotektivnosti [95% CI]**	**Vrednost 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	**Post-Doza 1**	96.4% [94.4; 97.8]	98.7% [97.3; 99.5]	98.5% [96.9; 99.4]

ELISA Ab units/ml)	**Post-Doza 2**	99.2% [98.0; 99.8]	99.6% [98.5; 99.9]	99.3% [98.1; 99.9]
Rubeola (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]

Geometrijske srednje vrijednosti titra poslije doze 2 (engl. geometric mean titres, GMTs) protiv zauški i rubele su bila komparabilne za sve starosne kategorije, dok su GMTs protiv malih boginja bile niže kod subjekata koji su prvu dozu primili u uzrastu od 9 mjeseci, u poređenju sa subjektima koji us prvu dozu primili u uzrastu od 11 ili 12 mjeseci.

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

Efikasnost komponenata prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi MSD, utvrđena je u seriji dvostruko-slijepih, 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 poslije izlaganja virusu
Vakcinacija osoba koje su bile izložene divljem tipu virusa malih boginja može da ostvari izvjestan stepen zaštite ako se vakcina primijeni u vremenu od 72 sata poslije izlaganja virusu. Međutim, ako se vakcina primijeni nekoliko dana prije izlaganja, može da se ostvari značajna zaštita. Ne postoji dokaz na osnovu koga može da se zaključi da će vakcinacija obezbijediti zaštitu kod osoba koje su bile nedavno izložene divljem tipu virusa zauški ili divljem tipu virusa rubele.

Efektivnost
Više od 400 miliona doza prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi MSD distribuirano je širom svijeta (1978.-2003.). Široka primjena rasporeda vakcinacije koja se vrši davanjem dvije 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 nijesu trudne
Vakcinacija živom atenuiranom vakcinom protiv rubele kod osjetljivih adolescentkinja i odraslih žena u reproduktivnom periodu koje nijesu trudne, indikovana je ukoliko se poštuju određene mjere predostrožnosti (vidjeti djelove 4.4 i 4.6). Vakcinacija osjetljivih osoba ženskog pola poslije puberteta obezbjeđuje individualnu zaštitu od kasnije infekcije rubelom tokom trudnoće što za uzvrat sprječava infekciju fetusa i posljedično kongenitalno oštećenje uzrokovano rubelom.

Prethodno nevakcinisana djeca starija od 9 mjeseci koja su u kontaktu sa osjetljivim trudnim ženama treba da prime živu vakcinu koja sadrži atenuirani 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 vjerovatno da su osjetljive na zauške i rubelu
M-M-RvaxPro je poželjna za vakcinaciju osoba za koje je vjerovatno da su osjetljive 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 primjenljivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti

Nijesu sprovedene nekliničke studije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)

Prašak
Sorbitol (E 420)
Natrijum fosfat (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4)
Kalijum fosfat (KH_2PO_4/K_2HPO_4)
Saharoza
Hidrolizovani želatin
Medijum 199 sa Hanksovim solima
Eagle-ov minimalni esencijalni medijum
Mononatrijum L-glutamat, monohidrat
Neomicin
Fenol crveno
Natrijum bikarbonat ($NaHCO_3$)

Hlorovodonična kiselina (HCl) (za podešavanje pH)
Natrijum hidroksid (NaOH) (za podešavanje pH)

Rastvarač
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Pošto nijesu sprovedene studije kompatibilnosti, ova vakcina ne smije da se miješa sa drugim ljekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Poslije rekonstitucije vakcina treba odmah da se upotrijebi. Ukoliko se ne upotrijebi 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 mjere upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu sa praškom u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije medicinskog proizvoda vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Prašak u bočici (od stakla Tip I) sa zatvaračem (od butil gume) i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu (od stakla Tip I) sa graničnikom za klip (od hlorobutil gume) i poklopcem za vrh (od strien-butadien gume), sa 2 nepričvršćene igle u pakovanju od 1.
Prašak u bočici (od stakla Tip I) sa zatvaračem (od butil gume) i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu (od stakla Tip I) sa graničnikom za klip (od hlorobutil gume) i poklopcem za vrh (od strien-butadien gume), sa 20 nepričvršćenih igala u pakovanju od 10.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Prije miješanja sa rastvaračem prašak je u obliku kompaktnog kristalnog kolača svijetlo žute boje. Rastvarač je bistra, bezbojna tečnost. Kada se kompletno rekonstituiše vakcina je bistra tečnost žute boje.

Koristiti priloženi rastvarač za rekonstituciju.
Važno je da se za svakog pacijenta koriste poseban sterilni špric i igla da bi se spriječilo prenošenje infektivnih agenasa sa jedne osobe na drugu.

Koristite jednu iglu za rekonstituciju vakcine, a drugu, novu iglu za injektovanje vakcine.

Uputstva za rekonstituciju

Kako biste namjestili iglu, treba da učvrstite iglu na vrhu šprica i zarotirate za četvrtinu kruga (90°).
Ubrizgajte kompletan sadržaj šprica u bočicu u kojoj se nalazi prašak. Lagano protresite da biste potpuno izmiješali.

Rekonstituisana vakcina ne smije 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.

Nakon rekonstitucije, preporučuje se da se odmah primijeni vakcina kako bi se minimizovao gubitak potentnosti, ili u roku od 8 sati od rekonstitucije ako se vakcina čuva u frižideru.

Ne zamrzavajte rekonstituisanu vakcinu.

Izvucite kompletan sadržaj rekonstituisane vakcine iz bočice u isti špric, promijenite iglu i injektujte cijeli sadržaj subkutano ili intramuskularno.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Glosarij d.o.o., Vojislavljevića 76, Podgorica, Crna Gora

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

M-M-RvaxPro, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, $1x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml + $12,5x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml + $1x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml, bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 0,5 ml: 2030/24/1515 - 819

M-M-RvaxPro, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, $1x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml + $12,5x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml + $1x10^3$ $TCID_{50}$/0,5 ml, bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 10 x 0,5 ml: 2030/24/1513 - 818

9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.01.2013. godine
Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2024. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024. godine