

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus ¹ Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID ₅₀ *
Bofvirus ¹ Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
Rubellavirus ² Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID ₅₀ *

* 50% cel cultuur infectieuze dosis.

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

Het vaccin kan sporen van recombinant humaan albumine (rHA) bevatten.

Dit vaccin bevat sporen van neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstoffen:

Dit vaccin bevat 14,5 mg sorbitol. Zie rubriek 4.4

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Vóór reconstitutie is het poeder een lichtgele, compacte, kristallijnen cake en het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

M-M-RVAXPRO is geïndiceerd voor de gelijktijdige vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden (zie rubriek 4.2).

M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen vanaf 9 maanden oud (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor gebruik bij uitbraak van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met mogelijk vatbare zwangere vrouwen, en personen die mogelijk vatbaar zijn voor bof en rubella, zie rubriek 5.1.

M-M-RVAXPRO moet worden gebruikt op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden

Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden moeten op een gekozen datum één dosis toegediend krijgen. In overeenstemming met de officiële aanbevelingen kan er ten minste 4 weken na de toediening van de eerste dosis een tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis is bedoeld voor diegenen die om wat voor reden ook niet op de eerste dosis reageerden.

Kinderen tussen 9 en 12 maanden oud:

Uit immunogeniciteits- en veiligheidsgegevens blijkt dat M-M-RVAXPRO kan worden toegediend aan kinderen tussen 9 en 12 maanden oud, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen of wanneer vroegtijdige bescherming nodig wordt geacht (bijv. bij dagopvang, uitbraaksituaties of een reis naar een regio waar veel mazelen voorkomen). Dergelijke kinderen moeten op de leeftijd van 12 tot 15 maanden opnieuw worden gevaccineerd. Een bijkomende dosis van een mazelen bevattend vaccin moet worden overwogen in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Kinderen van 9 maanden oud

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van M-M-RVAXPRO voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 maanden.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair of subcutaan worden geïnjecteerd.

De voorkeursplaats voor de injectie is het anterolaterale gebied van de dij bij jonge kinderen en de streek van de deltapier bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen. Het vaccin dient bij patiënten met trombocytopenie of een stollingsstoornis subcutaan te worden toegediend.

Voor de te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het product en voor instructies m.b.t. reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

NIET INTRAVASCULAIR INJECTEREN.

4.3 Contra-indicaties

Geschiedenis van overgevoeligheid voor een mazelen-bof-rubellavaccin of voor een van de hulpstoffen, inclusief neomycine (zie rubriek 2, 4.4 en 6.1).

Zwangerschap. Zwangerschap dient tevens te worden voorkomen gedurende 3 maanden na vaccinatie (zie rubriek 4.6).

De vaccinatie moet worden uitgesteld tijdens een ziekte met koorts $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Actieve, onbehandelde tuberculose. Bij kinderen die onder behandeling waren voor tuberculose verergerde de ziekte niet toen ze geïmmuniseerd werden met een levend mazelenvirus. Er is tot op heden geen melding gemaakt van onderzoeken waarbij het effect van vaccins met het mazelenvirus op kinderen met onbehandelde tuberculose werd onderzocht.

Bloeddyscrasieën, leukemie, lymfomen van gelijk welk type of andere maligne neoplasmata die het bloed- of lymfestelsel aantasten.

Een huidige immunosuppressieve therapie (inclusief hoge doses corticosteroiden). M-M-RVAXPRO is niet gecontra-indiceerd bij personen die corticosteroiden plaatselijk of in een lage dosis parenteraal toegediend krijgen (bv. voor profylaxe van astma of substitutietherapie).

Humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, met inbegrip van hypogammaglobulinemie en dysgammaglobulinemie en aids, of symptomatische hiv-infectie of een leeftijdspecifiek CD4+ T-lymfocytenpercentage <25% (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen van immunosuppressieve mazelen-encefelitis, longontsteking en overlijden als rechtstreeks gevolg van een infectie, verspreid door het mazelen-virusvaccin, gemeld bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelen bevattend vaccin werden gevaccineerd.

Een familiale geschiedenis van congenitale of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van de potentiële ontvanger van het vaccin aangetoond is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals het geval is bij alle injecteerbare vaccins, moet passende medische behandeling snel beschikbaar zijn, mochten zich zeldzame anafylactische reacties voordoen na toediening van het vaccin (zie rubriek 4.8).

Volwassenen en adolescenten met een voorgeschiedenis van allergieën kunnen mogelijk een verhoogd risico op anafylactische reacties lopen. Nauwgezette controle na de vaccinatie op vroege tekenen van dergelijke reacties wordt aanbevolen

Aangezien het levend mazelen- en levend bofvaccin op een kweek van kippenembryocellen worden geproduceerd, kunnen personen met een geschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere rechtstreekse reacties (bv. blaasjesvorming, opgezwollen mond en keel, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie of een shock) na het eten van eieren een verhoogd risico op rechtstreekse overgevoeligheidsreacties vertonen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen, alvorens een vaccinatie te overwegen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van M-M-RVAXPRO aan personen met een individuele of familiale geschiedenis van convulsies of een geschiedenis van een hersenletsel. De arts moet de temperatuurverhoging die zich na de vaccinatie kan voordoen in de gaten houden (zie rubriek 4.8).

Het kan gebeuren dat kinderen van 9 tot 12 maanden oud die tijdens een uitbraak van mazelen of om andere redenen zijn gevaccineerd met een mazelenbevattend vaccin niet reageren op het vaccin vanwege de aanwezigheid van circulerende antilichamen afkomstig van de moeder en/of onvoldoende ontwikkeling van het immuunsysteem (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Dit vaccin bevat 14,5 mg sorbitol als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit vaccin niet te krijgen.

Trombocytopenie

Het vaccin moet bij patiënten met trombocytopenie of een coagulatiestoornis subcutaan worden toegediend, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening. Personen met een recente trombocytopenie kunnen na de vaccinatie een ernstiger vorm van trombocytopenie ontwikkelen. Bovendien kunnen personen die bij de eerste dosis M-M-RVAXPRO (of een van de bestanddelen van het vaccin) trombocytopenie vertoonden trombocytopenie ontwikkelen bij de herhaling van de doses. De serologische status kan worden nagegaan om te bepalen of het al dan niet noodzakelijk is om bijkomende doses van het vaccin toe te dienen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's afgewogen worden alvorens een vaccinatie te overwegen (zie rubriek 4.8).

Andere

Personen van wie bekend is dat ze door het humane immunodeficiëntievirus besmet zijn, maar die geen immunosuppressie vertonen, mogen gevaccineerd worden. Deze gevaccineerde personen moeten echter van nabij gevolgd worden op het verschijnen van mazelen, bof of rubella omdat de vaccinatie bij deze personen minder effectief kan zijn dan bij personen die niet door het humane immunodeficiëntievirus besmet zijn (zie rubriek 4.3).

De kans bestaat dat vaccinatie met M-M-RVAXPRO niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt.

Overdracht

Tussen de 7^{de} en de 28^{ste} dag na de vaccinatie bemerkt men bij de meeste vatbare personen een excretie van kleine hoeveelheden van het levend, verzwakte rubellavirus via de neus of de keel. Er is geen vaststaand bewijs van overdracht van dit virus op vatbare personen die met de gevaccineerde personen in aanraking komen. Hoewel een overdracht door nauw persoonlijk contact theoretisch mogelijk is, wordt deze dan ook niet als een groot risico gezien. Er is echter wel aangetoond dat het rubella-vaccinavirus via de moedermelk aan de zuigeling wordt doorgegeven zonder enig bewijs van een klinische aandoening (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen meldingen van overdracht van de sterker verzwakte Enders' Edmonston stam van het mazelenvirus of van de Jeryl Lynn™ stam van het bofvirus door gevaccineerde personen bij contacten met vatbare personen.

Beïnvloeding van uitkomsten van laboratoriumonderzoeken: zie rubriek 4.5

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Immunoglobulinen

Immunoglobulinen (IG) mogen niet tegelijkertijd met M-M-RVAXPRO toegediend worden.

De gelijktijdige toediening van immunoglobulinen met M-M-RVAXPRO kan met de verwachte immuunrespons interfereren. Na bloed- of plasmatransfusies of na de toediening van humaan immunoglobuline moet de vaccinatie minstens 3 maanden worden uitgesteld.

Binnen 1 maand na een dosis M-M-RVAXPRO moet de toediening van bloedproducten die antilichamen tegen mazelen, bof of rubella bevatten, met inbegrip van immunoglobulinepreparaten, vermeden worden, tenzij dit hoogst noodzakelijk wordt geacht.

Laboratoriumonderzoeken

Er zijn meldingen dat mazelen-, bof-, en rubellavaccins op basis van levende, verzwakte virussen die apart gegeven worden de gevoeligheid van de huid voor tuberculine tijdelijk kunnen onderdrukken. Als een tuberculinetest nodig is, moet deze daarom vóór, op hetzelfde ogenblik of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO uitgevoerd worden.

Gebruik met andere vaccins

Tot nu toe zijn er geen specifieke studies uitgevoerd naar het gelijktijdige gebruik van M-M-RVAXPRO met andere vaccins. Aangezien echter is aangetoond dat M-M-RVAXPRO een veiligheids- en immunogeniciteitsprofiel heeft dat overeenstemt met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc., geldt de ervaring met dit vaccin.

De gepubliceerde klinische gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. met andere vaccinaties voor kinderen, met inbegrip van DTaP (of DTwP), IPV (of OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* type b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* type b met hepatitis-B-vaccin) en varicella. Wanneer M-M-RVAXPRO gelijktijdig met andere levende virale vaccins wordt toegediend, moet dat ofwel op verschillende injectieplaatsen gebeuren, ofwel één maand voor of na de toediening van deze andere vaccins.

Op basis van klinische studies met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin en met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc., kan M-M-RVAXPRO gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) worden toegediend met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin. In deze klinische studies werd aangetoond dat de immuunrespons niet werd beïnvloed en dat het algemene veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins vergelijkbaar was.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werden geen studies met M-M-RVAXPRO bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Het is niet bekend of M-M-RVAXPRO schadelijke effecten kan hebben op de foetus wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend, en of het voortplantingsvermogen erdoor aangetast kan worden. Daarom mag het vaccin niet toegediend worden aan zwangere vrouwen; verder dient zwangerschap in de eerste 3 maanden na de vaccinatie vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Voor het geval dat vrouwen door onoplettendheid gevaccineerd worden terwijl ze zwanger zijn, of dat ze binnen de 3 maanden na de vaccinatie zwanger worden, moet de arts op de hoogte zijn van de volgende punten:

- (1) In een 10 jaar durende opvolgingsstudie met meer dan 700 zwangere vrouwen die binnen 3 maanden voor of na de bevruchting het rubellavaccin toegediend kregen (189 van hen kregen de Wistar RA 27/3 stam toegediend), vertoonde geen enkele van de pasgeborenen afwijkingen die met het aangeboren rubellasyndroom verenigbaar zijn;
- (2) Een bofinfectie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan de kans op een spontane vruchtafdrijving verhogen. Hoewel aangetoond is dat het bof-vaccinavirus de placenta en de foetus besmet, is er toch geen enkel bewijs dat het bij de mens congenitale afwijkingen veroorzaakt;
- (3) Rapporten hebben uitgewezen dat het oplopen van natuurlijke mazelen tijdens de zwangerschap het risico voor de foetus verhoogt. Na het oplopen van natuurlijke mazelen tijdens de zwangerschap werden er hogere percentages spontane vruchtafdrijvingen, doodgeborenen, congenitale afwijkingen en vroeggeboortes waargenomen. Er zijn geen toereikende studies op de verzwakte (vaccin)stam van het mazelenvirus tijdens de zwangerschap. Toch kan men er voorzichtigheidshalve van uitgaan dat de vaccinstam van het virus eveneens in staat is om nadelige effecten op de foetus te veroorzaken.

Opmerking: de officiële aanbevelingen kunnen verschillen betreffende de tijdsduur na de vaccinatie waarbij een zwangerschap vermeden moet worden.

Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat vrouwen in de postpartumperiode die borstvoeding geven en met het levende, verzwakte rubellavaccin gevaccineerd zijn, het virus in de moedermelk kunnen afscheiden en het aan hun kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen doorgeven. Geen enkele zuigeling met een serologisch gestaafde rubella-infectie kreeg een symptomatische aandoening. Het is niet bekend of het mazelen- of bof-vaccinavirus via de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is dus geboden bij de toediening van M-M-RVAXPRO aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

M-M-RVAXPRO is niet geëvalueerd in vruchtbaarheidsonderzoeken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. M-M-RVAXPRO wordt geacht geen of een verwaarloosbaar kleine invloed te hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies werd M-M-RVAXPRO aan 1965 kinderen toegediend (zie rubriek 5.1) en het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc.

In een klinische studie werd M-M-RVAXPRO intramusculair of subcutaan toegediend aan 752 kinderen. Het algemene veiligheidsprofiel van beide toedieningswijzen was vergelijkbaar, hoewel de reacties op de injectieplaats minder frequent waren in de IM-groep (15,8%) dan in de SC-groep (25,8%).

Alle bijwerkingen werden bij 1940 kinderen beoordeeld. Bij deze kinderen werden vaccingereleerde bijwerkingen, samengevat in sectie b, waargenomen bij personen na vaccinatie met M-M-RVAXPRO (exclusief meldingen van geïsoleerde gevallen met een frequentie <0,2%).

In vergelijking met de eerste dosis gaat een tweede dosis van M-M-RVAXPRO niet gepaard met een verhoging van de incidentie en ernst van de klinische symptomen, inclusief symptomen die wijzen op een overgevoeligheidsreactie.

Bovendien zijn gegevens beschikbaar over andere bijwerkingen, die werden gerapporteerd zonder causaliteit of frequentie, bij het post-marketinggebruik van M-M-RVAXPRO en/of in klinische studies en bij het post-marketinggebruik van eerdere formules van monovalente en/of gecombineerdere mazelen-, bof- en rubellavaccins die door Merck & Co, Inc. worden gefabriceerd. Deze zijn samengevat in sectie b (frequentie *niet bekend*). Deze informatie werd gerapporteerd op basis van meer dan 400 miljoen doses wereldwijd verdeeld.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik van M-M-RVAXPRO waren koorts (38,5°C of hoger); reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling en erytheem.

b. Tabel met overzicht van de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar mate van voorkomen (frequentie), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); niet bekend (kan niet afgeleid worden uit de beschikbare gegevens)]

Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis [†] , atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis [†]	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem	Niet bekend
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Afebriële convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis [†] , encefalopathie [†] , febrile convulsie (bij kinderen), syndroom van Guillain-Barré, hoofdpijn, mazelen 'inclusion body' encefalitis (MIBE) (zie rubriek 4.3), oogverlamming, optische neuritis, paresthesie, polyneuritis, polyneuropathie	Niet bekend

retrobulbaire neuritis, syncope	
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctivitis, retinitis	Niet bekend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Sensorineurale doofheid	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Rhinorrhoea	Soms
Bronchiale spasmen, hoest, pneumonie, pneumonitis (zie rubriek 4.3.), keelpijn	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson, pruritus	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Arthritis [†] en/of artralgie [†] (gewoonlijk van voorbijgaande aard en zelden chronisch), myalgie	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts (38,5°C of hoger), erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats	Zeer vaak
Blauwe plek op de injectieplaats	Vaak
Huiduitslag op de injectieplaats.	Soms
Branderig gevoel en/of steken van korte duur op de injectieplaats, koorts (38,5°C of hoger), malaise, papillitis, perifeer oedeem, zwelling, gevoeligheid, vesikels op de injectieplaats, “wheal and flare” (kwaddel en roodheid) op de injectieplaats	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vasculitis	Niet bekend

[†] zie onder ‘c’

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aseptische meningitis

Er werden gevallen van aseptische meningitis gerapporteerd na vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella. Hoewel er een oorzakelijk verband tussen andere stammen van bofvaccin en aseptische meningitis werd vastgesteld is er geen evidentie van een verband tussen het Jeryl Lynn™ bofvaccin en aseptische meningitis.

Encefalitis en encefalopathie

Encefalitis en encefalopathie, met uitzondering van subacute scleroserende panencefalitis (SSPR), werden ongeveer bij 1 per 3 miljoen doses van de mazelen bevattende vaccins, gefabriceerd door Merck & Co., Inc., gerapporteerd. Op basis van post-marketingonderzoek van de meer dan 400 miljoen doses die al bijna 25 jaar wereldwijd zijn verspreid (1978 tot 2003) valt te verwachten dat ernstige bijwerkingen zoals encefalitis en encefalopathie nog steeds zelden zullen worden gerapporteerd. Er is in geen geval sluitend aangetoond dat de reacties werkelijk door het vaccin waren veroorzaakt; uit de gegevens blijkt echter dat het mogelijk is dat sommige van deze gevallen mogelijk door het mazelenvaccin werden veroorzaakt.

Subacute scleroserende panencefalitis

Er bestaat geen bewijs dat het mazelenvaccin SSPE kan veroorzaken. Er zijn meldingen van SSPE bij kinderen die geen voorgeschiedenis hadden van een infectie met wild-type mazelen, maar wel het mazelenvaccin kregen. Sommige van deze gevallen kunnen het gevolg zijn geweest van onherkende mazelen in het eerste levensjaar of mogelijk van het mazelenvaccin. De resultaten van een retrospectieve, gecontroleerde studie, verricht door de US Centers for Disease Control and Prevention, tonen aan dat het algemene effect van het mazelenvaccin was dat het bescherming biedt tegen SSPE door de mazelen – met zijn inherente risico van SSPE – te voorkomen.

Artralgie en/of artritis

Artralgie en/of artritis (gewoonlijk voorbijgaand en zelden chronisch) en polyneuritis zijn kenmerken van infectie met wild-type rubella en variëren qua frequentie en ernst afhankelijk van leeftijd en geslacht – bij volwassen vrouwen zijn de frequentie en ernst het hoogst, bij prepuberale kinderen het laagst. Na vaccinatie bij kinderen zijn gewrichtsreacties over het algemeen ongebruikelijk (0 tot 3%) en van korte duur. Bij vrouwen zijn de incidentiepercentages van artritis en artralgie over het algemeen hoger dan bij kinderen (12 tot 20%); de reacties zijn gewoonlijk meer uitgesproken en van langere duur. De symptomen kunnen maanden of in zeldzame gevallen jaren aanhouden. Bij adolescente meisjes lijken de reacties qua incidentie tussen die van kinderen en volwassen vrouwen in te liggen. Zelfs bij oudere vrouwen (35 tot 45 jaar) worden deze reacties over het algemeen goed verdragen en verstoren zij zelden de normale activiteiten.

Chronische artritis

Chronische artritis is in verband gebracht met wild-type rubella-infectie en is gerelateerd aan persistente virus- en/of virale antigenen geïsoleerd uit lichaamsspecimens. Slechts zelden ontwikkelden geïmmuniseerden chronische gewrichtssymptomen.

4.9 Overdosering

Er is zelden melding gemaakt van toediening van een hogere dan aanbevolen dosering M-M-RVAXPRO, en het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat wordt waargenomen bij de aanbevolen dosering van M-M-RVAXPRO.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: virusvaccin, ATC-code: J07BD52.

Evaluatie van de immunogeniciteit en de klinische werkzaamheid

Een vergelijkende studie met 1279 kinderen die M-M-RVAXPRO of de vorige formulering (geproduceerd met humaan serumalbumine) van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. kregen toegediend, toonde een gelijksoortige immunogeniciteit en veiligheid aan bij de 2 producten.

Klinische studies met 284 kinderen van 11 maanden tot 7 jaar oud, die seronegatief waren voor de drie virussen, toonden aan dat de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. zeer immunogeen is en over het algemeen goed verdragen wordt. In deze studies leidde één enkele injectie van het vaccin bij 95% van de vatbare personen tot het verschijnen van de hemagglutinatie-inhiberende (HI) antilichamen tegen mazelen, bij 96% ervan tot het verschijnen van neutraliserende antilichamen tegen bof en bij 99% ervan tot het verschijnen van hemagglutinatie-inhiberende antilichamen tegen rubella.

Evaluatie van de immunogeniciteit bij kinderen van 9 tot 12 maanden op het moment van de eerste dosis

Met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin van Merck & Co., Inc. is een klinisch onderzoek uitgevoerd. Dit gebeurde volgens een schema van 2 doses die 3 maanden na elkaar werden

toegediend bij 1.620 gezonde proefpersonen van 9 tot 12 maanden oud op het moment van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftijdscohorten.

De volledige analyseset (gevacineerde proefpersonen ongeacht hun antilichaamtiter op baseline) leverde hoge seroprotectiepercentages van >99% voor bof en rubella op na dosis 2, ongeacht de leeftijd van de gevaccineerde bij de eerste dosis. Na 2 doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 98,1% wanneer de eerste dosis na 11 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9% wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling ‘non-inferiority’ bereikt). Na twee doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 94,6% wanneer de eerste dosis na 9 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9% wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling ‘non-inferiority’ niet bereikt).

De seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella voor de volledige analyseset worden vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella 6 weken na dosis 1 en 6 weken na dosis 2 van het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin van Merck & Co., Inc. – *Full Analysis Set*

Valentie (seroprotectieniveau)	Tijdstip	Dosis 1 na 9 maanden / dosis 2 na 12 maanden N = 527	Dosis 1 na 11 maanden / dosis 2 na 14 maanden N = 480	Dosis 1 na 12 maanden / dosis 2 na 15 maanden N = 466
		Seroprotectiepercentages [95% CI]	Seroprotectiepercentages [95% CI]	Seroprotectiepercentages [95% CI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	Na dosis 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	Na dosis 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	Na dosis 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

De geometrisch gemiddelde titers (GMT's) na dosis 2 tegen bof en rubella waren vergelijkbaar voor alle leeftijdscategorieën. De GMT's tegen mazelen waren lager bij proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 9 maanden kregen in vergelijking met proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 11 of 12 maanden kregen.

Een vergelijkende studie bij 752 patiënten aan wie M-M-RVAXPRO intramusculair of subcutaan werd toegediend toonde een gelijkaardig profiel van immunogeniciteit bij beide toedieningswijzen.

De werkzaamheid van de bestanddelen van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. werd bewezen in een reeks dubbelblinde, gecontroleerde “field trials” die aantoonde dat elk van de afzonderlijke bestanddelen van het vaccin een hoge mate van beschermende werkzaamheid biedt. Uit deze studies bleek eveneens dat seroconversie als reactie op de vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella parallel loopt met de bescherming tegen deze ziekten.

Vaccinatie na blootstelling

Het vaccineren van personen die aan natuurlijke mazelen werden blootgesteld, kan enige bescherming bieden als het vaccin binnen 72 uur na de blootstelling kan worden toegediend. Wordt het vaccin echter enkele dagen vóór de blootstelling gegeven, dan kan het een aanzienlijke bescherming verschaffen. Er zijn geen sluitende bewijzen dat de vaccinatie van personen die recent aan natuurlijke bof of natuurlijke rubella blootstonden, bescherming zal bieden.

Werkzaamheid

Meer dan 400 miljoen doses van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. zijn wereldwijd toegediend (van 1978 tot 2003). Het wereldwijd gebruik in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden van een vaccinatieschema bestaande uit 2 doses heeft tot een daling van de incidentie met >99% van elk van de 3 beoogde ziekten geleid.

Niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen

Het is geïndiceerd om vatbare, niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen van vruchtbare leeftijd te vaccineren met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat, met inachtneming van bepaalde voorzorgsmaatregelen (zie rubriek 4.4 en 4.6). Het vaccineren van vatbare vrouwen na hun puberteit verzekert een individuele bescherming tegen het achteraf oplopen van een rubella-infectie tijdens een zwangerschap en dat voorkomt op zijn beurt weer dat de foetus besmet raakt en dat deze de daaraan inherente congenitale afwijkingen zou oplopen.

Nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die met vatbare, zwangere vrouwen in contact komen, zouden gevaccineerd moeten worden met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat (bijvoorbeeld M-M-RVAXPRO of een monovalent rubellavaccin) om het risico op blootstelling van de zwangere vrouw te verkleinen.

Personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella

M-M-RVAXPRO wordt verkozen voor de vaccinatie van personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella. Personen die tegen mazelen gevaccineerd moeten worden, mogen, ongeacht hun immuuntoestand voor bof of rubella, M-M-RVAXPRO toegediend krijgen als er niet dadelijk een monovalent mazelenvaccin beschikbaar is.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sorbitol
Natriumfosfaat
Kaliumfosfaat
Sucrose
Gehydrolyseerd gelatine
Medium 199 met zouten van Hanks
Minimum essentieel medium, Eagle (MEM)
Mononatrium L-glutamaat
Neomycine
Fenolrood
Natriumbicarbonaat

Zoutzuur (om de pH aan te passen)
Natriumchloride (om de pH aan te passen)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag het vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk gebruikt worden. Er is echter wel aangetoond dat het voor gebruik 8 uur stabiel blijft bij bewaring in een koelkast bij 2°C-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een flacon (glas) met stop (chloorbutylrubber) in een verpakking van 1 en 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik het meegeleverde oplosmiddel voor de reconstitutie. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt vermengd, is het poeder een lichtgeel, compact kristallijnen koekje. Na volledige reconstitutie is het vaccin een heldere, gele vloeistof.

Het is belangrijk om voor elke patiënt een aparte steriele injectiespuit en injectienaald te gebruiken ter voorkoming van de overdracht van infectieuze agentia van de ene persoon op de andere.

Instructies voor de reconstitutie

Zuig het hele volume van het oplosmiddel in een injectiespuit op die voor reconstitutie en injectie moet worden gebruikt. Spuit de hele inhoud van de injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen. Het gereconstitueerde vaccin mag niet gebruikt worden als er partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er anders uitziet dan hierboven beschreven is.

Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

Indien twee losse naalden meegeleverd zijn: gebruik de ene naald om het vaccin te reconstitueren en de andere voor toediening hiervan aan de te vaccineren persoon.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

05/05/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Voor uitgebreide informatie over dit product wordt verwezen naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Mazelen-bof-rubellavaccin (levend).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus ¹ Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID ₅₀ *
Bofvirus ¹ Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
Rubellavirus ² Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID ₅₀ *

* 50% cel cultuur infectieuze dosis.

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

Het vaccin kan sporen van recombinant humaan albumine (rHA) bevatten.

Dit vaccin bevat sporen van neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstoffen:

Sorbitol 14,5 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Vóór reconstitutie is het poeder een lichtgele, compacte, kristallijnen cake en het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

M-M-RVAXPRO is geïndiceerd voor de gelijktijdige vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden (zie rubriek 4.2).

M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen vanaf 9 maanden oud (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor gebruik bij uitbraak van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met mogelijk vatbare zwangere vrouwen, en personen die mogelijk vatbaar zijn voor bof en rubella, zie rubriek 5.1.

M-M-RVAXPRO moet worden gebruikt op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden

Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden moeten op een gekozen datum één dosis toegediend krijgen. In overeenstemming met de officiële aanbevelingen kan er ten minste 4 weken na de toediening van de eerste dosis een tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis is bedoeld voor diegenen die om wat voor reden ook niet op de eerste dosis reageerden.

Kinderen tussen 9 en 12 maanden oud:

Uit immunogeniciteits- en veiligheidsgegevens blijkt dat M-M-RVAXPRO kan worden toegediend aan kinderen tussen 9 en 12 maanden oud, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen of wanneer vroegtijdige bescherming nodig wordt geacht (bijv. bij dagopvang, uitbraaksituaties of een reis naar een regio waar veel mazelen voorkomen). Dergelijke kinderen moeten op de leeftijd van 12 tot 15 maanden opnieuw worden gevaccineerd. Een bijkomende dosis van een mazelenbevattend vaccin moet worden overwogen in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Kinderen van 9 maanden oud

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van M-M-RVAXPRO voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 maanden.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair of subcutaan worden geïnjecteerd.

De voorkeursplaats voor de injectie is het anterolaterale gebied van de dij bij jonge kinderen en de streek van de deltapier bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen.

Het vaccin dient bij patiënten met trombocytopenie of een stollingsstoornis subcutaan te worden toegediend.

Voor de te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het product en voor instructies m.b.t. reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

NIET INTRAVASCULAIR INJECTEREN.

4.3 Contra-indicaties

Geschiedenis van overgevoeligheid voor een mazelen-bof-rubellavaccin of voor een van de hulpstoffen, inclusief neomycine (zie rubriek 2, 4.4 en 6.1).

Zwangerschap. Zwangerschap dient tevens te worden voorkomen gedurende 3 maanden na vaccinatie (zie rubriek 4.6).

De vaccinatie moet worden uitgesteld tijdens een ziekte met koorts $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Actieve, onbehandelde tuberculose. Bij kinderen die onder behandeling waren voor tuberculose verergerde de ziekte niet toen ze geïmmuniseerd werden met een levend mazelenvirus. Er is tot op heden geen melding gemaakt van onderzoeken waarbij het effect van vaccins met het mazelenvirus op kinderen met onbehandelde tuberculose werd onderzocht.

Bloeddyscrasieën, leukemie, lymfomen van gelijk welk type of andere maligne neoplasmata die het bloed- of lymfestelsel aantasten.

Een huidige immunosuppressieve therapie (inclusief hoge doses corticosteroiden); M-M-RVAXPRO is niet gecontra-indiceerd bij personen die corticosteroiden plaatselijk of in een lage dosis parenteraal toegediend krijgen (bv. voor profylaxe van astma of substitutietherapie).

Humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, met inbegrip van hypogammaglobulinemie en dysgammaglobulinemie en aids, of symptomatische hiv-infectie of een leeftijdspecifieke CD4+ T-lymfocytenpercentage <25% (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen van immunosuppressieve mazelen-encefelitis, longontsteking en overlijden als rechtstreeks gevolg van een infectie, verspreid door het mazelen-virusvaccin, gemeld bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelenbevattend vaccin werden gevaccineerd.

Een familiale geschiedenis van congenitale of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van de potentiële ontvanger van het vaccin aangetoond is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals dit het geval is bij alle injecteerbare vaccins, moet passende medische behandeling snel beschikbaar zijn mochten zich zeldzame anafylactische reacties voordoen na toediening van het vaccin.

Volwassenen en adolescenten met een voorgeschiedenis van allergieën kunnen mogelijk een verhoogd risico op anafylactische reacties lopen. Nauwgezette controle na de vaccinatie op vroege tekenen van dergelijke reacties wordt aanbevolen

Aangezien het levend mazelen- en levend bofvaccin op een kweek van kippenembryocellen worden geproduceerd, kunnen personen met een geschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere rechtstreekse reacties (bv. blaasjesvorming, opgezwollen mond en keel, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie of een shock) na het eten van eieren een verhoogd risico op rechtstreekse overgevoeligheidsreacties vertonen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen, alvorens een vaccinatie te overwegen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van M-M-RVAXPRO aan personen met een individuele of familiale geschiedenis van convulsies of een geschiedenis van een hersenletsel. De arts moet de temperatuurverhoging die zich na de vaccinatie kan voordoen in de gaten houden (zie rubriek 4.8).

Het kan gebeuren dat kinderen van 9 tot 12 maanden oud die tijdens een uitbraak van mazelen of om andere redenen zijn gevaccineerd met een mazelenbevattend vaccin niet reageren op het vaccin vanwege de aanwezigheid van circulerende antilichamen afkomstig van de moeder en/of onvoldoende ontwikkeling van het immuunsysteem (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Dit vaccin bevat 14,5 mg sorbitol als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit vaccin niet te krijgen.

Trombocytopenie

Personen met een recente trombocytopenie kunnen na de vaccinatie een ernstiger vorm van trombocytopenie ontwikkelen. Bovendien kunnen personen die bij de eerste dosis M-M-RVAXPRO (of een van de bestanddelen van het vaccin) trombocytopenie vertoonden trombocytopenie ontwikkelen bij de herhaling van de doses. De serologische status kan worden nagegaan om te bepalen of het al dan niet noodzakelijk is om bijkomende doses van het vaccin toe te dienen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's afgewogen worden alvorens een vaccinatie te overwegen (zie rubriek 4.8).

Andere

Personen van wie bekend is dat ze door het humane immunodeficiëntievirus besmet zijn, maar die *geen* immunosuppressie vertonen, mogen gevaccineerd worden. Deze gevaccineerde personen moeten echter van nabij gevolgd worden op het verschijnen van mazelen, bof of rubella omdat de vaccinatie

bij deze personen minder effectief kan zijn dan bij personen die niet door het humane immunodeficiëntievirus besmet zijn (zie rubriek 4.3).

De kans bestaat dat de vaccinatie met M-M-RVAXPRO niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt.

Overdracht

Tussen de 7^{de} en de 28^{ste} dag na de vaccinatie bemerkt men bij de meeste vatbare personen een excretie van kleine hoeveelheden van het levend, verzwakte rubellavirus via de neus of de keel. Er is geen vaststaand bewijs van overdracht van dit virus op vatbare personen die met de gevaccineerde personen in aanraking komen. Hoewel een overdracht door nauw persoonlijk contact theoretisch mogelijk is, wordt deze dan ook niet als een groot risico gezien. Er is echter wel aangetoond dat het rubella-vaccinavirus via de moedermelk aan de zuigeling wordt doorgegeven zonder enig bewijs van een klinische aandoening (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen meldingen van overdracht van de sterker verzwakte Enders' Edmonston stam van het mazelenvirus of van de Jeryl Lynn™ stam van het bofvirus door gevaccineerde personen bij contacten met vatbare personen.

Beïnvloeding van uitkomsten van laboratoriumonderzoeken: zie rubriek 4.5

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Immunoglobulinen

Immunoglobulinen (IG) mogen niet tegelijkertijd met M-M-RVAXPRO toegediend worden.

De gelijktijdige toediening van immunoglobulinen met M-M-RVAXPRO kan met de verwachte immuunrespons interfereren. Na bloed- of plasmatransfusies of na de toediening van humaan immunoglobuline moet de vaccinatie minstens 3 maanden worden uitgesteld.

Binnen 1 maand na een dosis M-M-RVAXPRO moet de toediening van bloedproducten die antilichamen tegen mazelen, bof of rubella bevatten, met inbegrip van immunoglobulinepreparaten, vermeden worden, tenzij dit hoogst noodzakelijk wordt geacht.

Laboratoriumonderzoeken

Er zijn meldingen dat mazelen, -bof, en rubellavaccins op basis van levende, verzwakte virussen die apart gegeven worden de gevoeligheid van de huid voor tuberculine tijdelijk kunnen onderdrukken. Als een tuberculinetest nodig is, moet deze daarom vóór, op hetzelfde ogenblik of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO uitgevoerd worden.

Gebruik met andere vaccins

Tot nu toe zijn er geen specifieke studies uitgevoerd naar het gelijktijdige gebruik van M-M-RVAXPRO met andere vaccins. Aangezien echter is aangetoond dat M-M-RVAXPRO een veiligheids- en immunogeniciteitsprofiel heeft dat overeenstemt met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. geldt de ervaring met dit vaccin.

De gepubliceerde klinische gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. met andere vaccinaties voor kinderen, met inbegrip van DTaP (of DTwP), IPV (of OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* type b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* type b met hepatitis-B-vaccin) en varicella. Wanneer M-M-RVAXPRO gelijktijdig met andere levende virale vaccins wordt toegediend, moet dat ofwel op verschillende injectieplaatsen gebeuren, ofwel één maand voor of na de toediening van deze andere vaccins.

Op basis van klinische studies met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin en met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc., kan M-M-RVAXPRO gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) worden toegediend met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin. In deze klinische studies werd aangetoond dat de immuunrespons niet werd beïnvloed en dat het algemene veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins vergelijkbaar was.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werden geen studies met M-M-RVAXPRO bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Het is niet bekend of M-M-RVAXPRO schadelijke effecten kan hebben op de foetus wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend, en of het voortplantingsvermogen erdoor aangetast kan worden. Daarom mag het vaccin niet toegediend worden aan zwangere vrouwen; verder dient zwangerschap in de eerste 3 maanden na de vaccinatie vermeden te worden (zie rubriek 4.3).

Voor het geval dat vrouwen door onoplettendheid gevaccineerd worden terwijl ze zwanger zijn, of dat ze binnen de 3 maanden na de vaccinatie zwanger worden, moet de arts op de hoogte zijn van de volgende punten:

- (1) In een 10 jaar durende opvolgingsstudie met meer dan 700 zwangere vrouwen die binnen 3 maanden voor of na de bevruchting het rubellavaccin toegediend kregen (189 van hen kregen de Wistar RA 27/3 stam toegediend), vertoonde geen enkele van de pasgeborenen afwijkingen die met het aangeboren rubellasyndroom verenigbaar zijn;
- (2) Een bofinfectie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan de kans op een spontane vruchtafdrijving verhogen. Hoewel aangetoond is dat het bof-vaccinavirus de placenta en de foetus besmet, is er toch geen enkel bewijs dat het bij de mens congenitale afwijkingen veroorzaakt;
- (3) Rapporten hebben uitgewezen dat het oplopen van natuurlijke mazelen tijdens de zwangerschap het risico voor de foetus verhoogt. Na het oplopen van natuurlijke mazelen tijdens de zwangerschap werden er hogere percentages spontane vruchtafdrijvingen, doodgeborenen, congenitale afwijkingen en vroeggeboortes waargenomen. Er zijn geen toereikende studies op de verzwakte (vaccin)stam van het mazelenvirus tijdens de zwangerschap. Toch kan men er voorzichtigheidshalve van uitgaan dat de vaccinstam van het virus eveneens in staat is om nadelige effecten op de foetus te veroorzaken.

Opmerking: de officiële aanbevelingen kunnen verschillen betreffende de tijdsduur na de vaccinatie waarbij een zwangerschap vermeden moet worden.

Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat vrouwen in de postpartumperiode die borstvoeding geven en met het levende, verzwakte rubellavaccin gevaccineerd zijn, het virus in de moedermelk kunnen afscheiden en het aan hun kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen doorgeven. Geen enkele zuigeling met een serologisch gestaafde rubella-infectie kreeg een symptomatische aandoening. Het is niet bekend of het mazelen- of bof-vaccinavirus via de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is dus geboden bij de toediening van M-M-RVAXPRO aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

M-M-RVAXPRO is niet geëvalueerd in vruchtbaarheidsonderzoeken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. M-M-RVAXPRO wordt geacht geen of een verwaarloosbaar kleine invloed te hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies werd M-M-RVAXPRO aan 1965 kinderen toegediend (zie rubriek 5.1) en het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc.

In een klinische studie werd M-M-RVAXPRO intramusculair of subcutaan toegediend aan 752 kinderen. Het algemene veiligheidsprofiel van beide toedieningswijzen was vergelijkbaar, hoewel reacties op de injectieplaats minder frequent waren in de IM-groep (15,8%) dan in de SC-groep (25,8%).

Alle bijwerkingen werden bij 1940 kinderen beoordeeld. Bij deze kinderen werden de vaccingereleerde bijwerkingen, samengevat in sectie b, waargenomen bij personen na vaccinatie met M-M-RVAXPRO (exclusief meldingen van geïsoleerde gevallen met een frequentie <0,2%).

In vergelijking met de eerste dosis gaat een tweede dosis van M-M-RVAXPRO niet gepaard met een verhoging van de incidentie en ernst van de klinische symptomen, inclusief die die wijzen op een overgevoeligheidsreactie.

Bovendien zijn gegevens beschikbaar over andere bijwerkingen, die werden gerapporteerd zonder causaliteit of frequentie, bij het post-marketinggebruik van M-M-RVAXPRO en/of in klinische studies en bij het post-marketinggebruik van eerdere formules van monovalente en/of het gecombineerdere mazelen-, bof- en rubellavaccins die door Merck & Co, Inc. worden gefabriceerd. Deze zijn samengevat in sectie b (frequentie *niet bekend*). Deze informatie werd gerapporteerd op basis van meer dan 400 miljoen doses wereldwijd verdeeld.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik van M-M-RVAXPRO waren koorts (38,5°C of hoger); reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling en erytheem.

b. Tabel met overzicht van de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar mate van voorkomen (frequentie), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); niet bekend (kan niet afgeleid worden uit de beschikbare gegevens)]

Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis [†] , atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis [†]	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem	Niet bekend
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Afebriële convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis [†] , encefalopathie [†] , febrile convulsie (bij kinderen), syndroom van Guillain-Barré, hoofdpijn, mazelen 'inclusion body' encefalitis (MIBE) (zie rubriek 4.3), oogverlamming, optische neuritis, paresthesie, polyneuritis, polyneuropathie	Niet bekend

retrobulbaire neuritis, syncope	
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctivitis, retinitis	Niet bekend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Sensorineurale doofheid	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Rhinorrhoea	Soms
Bronchiale spasmen, hoest, pneumonie, pneumonitis (zie rubriek 4.3.), keelpijn	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson, pruritus	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Arthritis [†] en/of artralgie [†] (gewoonlijk van voorbijgaande aard en zelden chronisch), myalgie	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Koorts (38,5°C of hoger), erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats	Zeer vaak
Blauwe plek op de injectieplaats	Vaak
Huiduitslag op de injectieplaats.	Soms
Branderig gevoel en/of steken van korte duur op de injectieplaats, koorts (38,5°C of hoger), malaise, papillitis, perifeer oedeem, zwelling, gevoeligheid, vesikels op de injectieplaats, “wheal and flare” (kwaddel en roodheid) op de injectieplaats	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vasculitis	Niet bekend

[†] zie onder ‘c’

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aseptische meningitis

Er werden gevallen van aseptische meningitis gerapporteerd na vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella. Hoewel er een oorzakelijk verband tussen andere stammen van bofvaccin en aseptische meningitis werd vastgesteld is er geen evidentie van een verband tussen het Jeryl Lynn™ bofvaccin en aseptische meningitis.

Encefalitis en encefalopathie

Encefalitis en encefalopathie, met uitzondering van subacute scleroserende panencefalitis (SSPR), werden ongeveer bij 1 per 3 miljoen doses van de mazelen bevattende vaccins gefabriceerd door Merck & Co., Inc. gerapporteerd. Op basis van post-marketingonderzoek van de meer dan 400 miljoen doses die al bijna 25 jaar wereldwijd zijn verspreid (1978 tot 2003) valt te verwachten dat ernstige bijwerkingen zoals encefalitis en encefalopathie nog steeds zelden zullen worden gerapporteerd. Er is in geen geval sluitend aangetoond dat de reacties werkelijk door het vaccin waren veroorzaakt; uit de gegevens blijkt echter dat het mogelijk is dat sommige van deze gevallen mogelijk door het mazelenvaccin werden veroorzaakt.

Subacute scleroserende panencefalitis

Er bestaat geen bewijs dat het mazelenvaccin SSPE kan veroorzaken. Er zijn meldingen van SSPE bij kinderen die geen voorgeschiedenis hadden van een infectie met wild-type mazelen, maar wel het mazelenvaccin kregen. Sommige van deze gevallen kunnen het gevolg zijn geweest van onherkende mazelen in het eerste levensjaar of mogelijk van het mazelenvaccin. De resultaten van een retrospectieve, gecontroleerde studie, verricht door de US Centers for Disease Control and Prevention, tonen aan dat het algemene effect van het mazelenvaccin was dat het bescherming biedt tegen SSPE door de mazelen – met zijn inherente risico van SSPE – te voorkomen.

Artralgie en/of artritis

Artralgie en/of artritis (gewoonlijk voorbijgaand en zelden chronisch) en polyneuritis zijn kenmerken van infectie met wild-type rubella en variëren qua frequentie en ernst afhankelijk van leeftijd en geslacht – bij volwassen vrouwen zijn de frequentie en ernst het hoogst, bij prepuberale kinderen het laagst. Na vaccinatie bij kinderen zijn gewrichtsreacties over het algemeen ongebruikelijk (0 tot 3%) en van korte duur. Bij vrouwen zijn de incidentiepercentages van artritis en artralgie over het algemeen hoger dan bij kinderen (12 tot 20%); de reacties zijn gewoonlijk meer uitgesproken en van langere duur. De symptomen kunnen maanden of in zeldzame gevallen jaren aanhouden. Bij adolescente meisjes lijken de reacties qua incidentie tussen die van kinderen en volwassen vrouwen in te liggen. Zelfs bij oudere vrouwen (35 tot 45 jaar) worden deze reacties over het algemeen goed verdragen en verstoren zij zelden de normale activiteiten.

Chronische artritis

Chronische artritis is in verband gebracht met wild-type rubella-infectie en is gerelateerd aan persistente virus- en/of virale antigenen geïsoleerd uit lichaamsweefsels. Slechts zelden ontwikkelden gevaccineerden chronische gewrichtssymptomen.

4.9 Overdosering

Er is zelden melding gemaakt van toediening van een hogere dan aanbevolen dosering M-M-RVAXPRO, en het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat wordt waargenomen bij de aanbevolen dosering van M-M-RVAXPRO.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: virusvaccin, ATC-code: J07BD52.

Evaluatie van de immunogeniciteit en de klinische werkzaamheid

Een vergelijkende studie met 1 279 kinderen die M-M-RVAXPRO of de vorige formulering (geproduceerd met humaan serumalbumine) van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. kregen toegediend, toonde een gelijksoortige immunogeniciteit en veiligheid aan bij de 2 producten.

Klinische studies met 284 kinderen van 11 maanden tot 7 jaar oud, die seronegatief waren voor de drie virussen, toonden aan dat de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. zeer immunogeen is en over het algemeen goed verdragen wordt. In deze studies leidde één enkele injectie van het vaccin bij 95% van de vatbare personen tot het verschijnen van de hemagglutinatie-inhiberende (HI) antilichamen tegen mazelen, bij 96% ervan tot het verschijnen van neutraliserende antilichamen tegen bof en bij 99% ervan tot het verschijnen van hemagglutinatie-inhiberende antilichamen tegen rubella.

Evaluatie van de immunogeniciteit bij kinderen van 9 tot 12 maanden op het moment van de eerste dosis

Met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin van Merck & Co., Inc. is een klinisch onderzoek uitgevoerd. Dit gebeurde volgens een schema van 2 doses die 3 maanden na elkaar werden toegediend bij 1.620 gezonde proefpersonen van 9 tot 12 maanden oud op het moment van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftijdscategorieën.

De volledige analyseset (gevacceerde proefpersonen ongeacht hun antilichaamtiter op baseline) leverde hoge seroprotectiepercentages van >99% voor bof en rubella op na dosis 2, ongeacht de leeftijd van de gevaccineerde bij de eerste dosis. Na 2 doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 98,1% wanneer de eerste dosis na 11 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9% wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling ‘non-inferiority’ bereikt). Na twee doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 94,6% wanneer de eerste dosis na 9 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9% wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling ‘non-inferiority’ niet bereikt).

De seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella voor de volledige analyseset worden vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella 6 weken na dosis 1 en 6 weken na dosis 2 van het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin van Merck & Co., Inc. – *Full Analysis Set*

Valentie (seroprotectieniveau)	Tijdstip	Dosis 1 na 9 maanden / dosis 2 na 12 maanden N = 527	Dosis 1 na 11 maanden / dosis 2 na 14 maanden N = 480	Dosis 1 na 12 maanden / dosis 2 na 15 maanden N = 466
		Seroprotectie- percentages [95% CI]	Seroprotectie- percentages [95% CI]	Seroprotectie- percentages [95% CI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	Na dosis 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	Na dosis 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	Na dosis 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

De geometrisch gemiddelde titers (GMT's) na dosis 2 tegen bof en rubella waren vergelijkbaar voor alle leeftijdscategorieën. De GMT's tegen mazelen waren lager bij proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 9 maanden kregen in vergelijking met proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 11 of 12 maanden kregen.

Een vergelijkende studie bij 752 patiënten aan wie M-M-RVAXPRO intramusculair of subcutaan werd toegediend, toonde een gelijkaardig profiel van immunogeniciteit tussen beide toedieningswijzen aan.

De werkzaamheid van de bestanddelen van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. werd bewezen in een reeks dubbelblinde, gecontroleerde “field trials” die aantoonde dat elk van de afzonderlijke bestanddelen van het vaccin een hoge mate van beschermende werkzaamheid biedt. Uit deze studies bleek eveneens dat seroconversie als reactie op de vaccinatie

de vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella parallel loopt met de bescherming tegen deze ziekten.

Vaccinatie na blootstelling

Het vaccineren van personen die aan natuurlijke mazelen werden blootgesteld, kan enige bescherming bieden als het vaccin binnen 72 uur na de blootstelling kan worden toegediend. Wordt het vaccin echter enkele dagen vóór de blootstelling gegeven, dan kan het een aanzienlijke bescherming verschaffen. Er zijn geen sluitende bewijzen dat de vaccinatie van personen die recent aan natuurlijke bof of natuurlijke rubella blootstonden, bescherming zal bieden.

Werkzaamheid

Meer dan 400 miljoen doses van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. zijn wereldwijd toegediend (van 1978 tot 2003). Het wijdverspreide gebruik in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden van een vaccinatieschema bestaande uit 2 doses heeft tot een daling van de incidentie met >99% van elk van de 3 beoogde ziekten geleid.

Niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen

Het is geïndiceerd om vatbare, niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen van vruchtbare leeftijd te vaccineren met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat, met inachtneming van bepaalde voorzorgsmaatregelen (zie rubriek 4.4 en 4.6). Het vaccineren van vatbare vrouwen na hun puberteit verzekert een individuele bescherming tegen het achteraf oplopen van een rubella-infectie tijdens een zwangerschap en dat voorkomt op zijn beurt weer dat de foetus besmet raakt en dat deze de daaraan inherente congenitale afwijkingen zou oplopen.

Nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die met vatbare, zwangere vrouwen in contact komen, zouden gevaccineerd moeten worden met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat (bijvoorbeeld M-M-RVAXPRO of een monovalent rubellavaccin) om het risico op blootstelling van de zwangere vrouw te verkleinen.

Personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella

M-M-RVAXPRO wordt verkozen voor de vaccinatie van personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella. Personen die tegen mazelen gevaccineerd moeten worden, mogen, ongeacht hun immuuntoestand voor bof of rubella, M-M-RVAXPRO toegediend krijgen als er niet dadelijk een monovalent mazelenvaccin beschikbaar is.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Sorbitol

Natriumfosfaat

Kaliumfosfaat

Sucrose

Gehydrolyseerd gelatine

Medium 199 met zouten van Hanks

Minimum essentieel medium, Eagle (MEM)

Mononatrium L-glutamaat

Neomycine
Fenolrood
Natriumbicarbonaat
Zoutzuur (om de pH aan te passen)
Natriumchloride (om de pH aan te passen)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag het vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk gebruikt worden. Er is echter wel aangetoond dat het voor gebruik 8 uur stabiel blijft bij bewaring in een koelkast bij 2°C-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren om dit te beschermen tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met bevestigde injectienaald en plunjerstop (chloorbutylrubber) en injectienaaldkapje (natuurrubber) in een verpakking van 1 en 10.

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdop (styreen-butadieen rubber) zonder injectienaald in een verpakking van 1, 10 en 20.

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdop (styreen-butadieen rubber) en één of twee losse naalden, in een verpakking van 1, 10 en 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik het meegeleverde oplosmiddel voor de reconstitutie. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt vermengd, is het een lichtgeel, compact kristallijnen koekje. Na volledige reconstitutie is het vaccin een heldere, gele vloeistof.

Het is belangrijk om voor elke patiënt een aparte steriele injectiespuit en injectienaald te gebruiken ter voorkoming van de overdracht van infectieuze stoffen van de ene persoon op de andere.

Instructies voor de reconstitutie

Spuut de hele inhoud van de injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen. Het gereconstitueerde vaccin mag niet gebruikt worden als er partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er niet uitziet zoals hierboven beschreven is.

Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

Indien twee losse naalden meegeleverd zijn: gebruik de ene naald om het vaccin te reconstitueren en de andere voor toediening hiervan aan de te vaccineren persoon.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/003
EU/1/06/337/004
EU/1/06/337/005
EU/1/06/337/006
EU/1/06/337/007
EU/1/06/337/008
EU/1/06/337/009
EU/1/06/337/010
EU/1/06/337/011
EU/1/06/337/012
EU/1/06/337/013

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

05/05/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Voor uitgebreide informatie over dit product wordt verwezen naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDEEL EN HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
PO Box 4
West Point
Pennsylvania 19486
USA

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewaking

De houder van een handelsvergunning moet garanderen dat het systeem van geneesmiddelenbewaking zoals beschreven in versie [add version number], opgenomen in module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als tijdens de periode van commercialisatie.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 3.1 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in Module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend

- Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

Officiële partijvrijgifte: in overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EC als aangepast zal de officiële partijvrijgifte worden uitgevoerd door een laboratorium van de Staat of een daartoe aangewezen laboratorium.

Periodic Safety Report (PSURS)

De vergunninghouder zal jaarlijks een PSUR indienen, tenzij anders aangegeven door de CHMP

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in flacon – Verpakking van 1, 10****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50% cel cultuur infectieuze dosis.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Eén flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) en één flacon met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 10 flacons met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (IM) of subcutaan (SC) gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiter voor het verwijderen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/001 – verpakking van 1.

EU/1/06/337/002 – verpakking van 10.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

M-M-RVAXPRO poeder voor suspensie voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM of SC gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

SANOFI PASTEUR MSD SNC

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor M-M-RVAXPRO water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

SANOFI PASTEUR MSD SNC

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met bevestigde injectienaald – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50% cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Eén flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) en één voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) met bevestigde injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

10 flacons met één dosis (poeder) en 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met bevestigde injectienaald met één dosis (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (IM) of subcutaan (SC) gebruik.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiters voor het verwijderen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/003 – verpakking van 1

EU/1/06/337/004 – verpakking van 10

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit zonder injectienaald
– Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50% cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Eén flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) en één voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) zonder injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) zonder injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) zonder injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (IM) of subcutaan (SC) gebruik.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiters voor het verwijderen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/005 – verpakking van 1

EU/1/06/337/006 – verpakking van 10

EU/1/06/337/007 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met één losse injectienaald – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50% cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Eén flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) en één voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) met één losse injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met één losse injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met één losse injectienaald met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (IM) of subcutaan (SC) gebruik.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiter voor het verwijderen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/008 – verpakking van 1

EU/1/06/337/009 – verpakking van 10

EU/1/06/337/010 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met twee losse injectienaalden – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit Mazelen-bof-rubellavaccin (levend).

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50% cel cultuur infectieuze dosis.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Eén flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) en één voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) met twee losse injectienaalden met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met twee losse injectienaalden met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) en 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met twee losse injectienaalden met een enkelvoudige dosis (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair (IM) of subcutaan (SC) gebruik.

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C tot 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiter voor het verwijderen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SANOFI PASTEUR MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/337/011 – verpakking van 1

EU/1/06/337/012 – verpakking van 10

EU/1/06/337/013 – verpakking van 20

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

M-M-RVAXPRO poeder voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM of SC gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis.

6. OVERIGE

SANOFI PASTEUR MSD SNC

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE INJECTIESPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor M-M-RVAXPRO water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis.

6. OVERIGE

SANOFI PASTEUR MSD SNC

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

M-M-RVAXPRO

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u of uw kind hiermee wordt gevaccineerd.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

In deze bijsluiter:

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u M-M-RVAXPRO toegediend krijgt
3. Hoe wordt M-M-RVAXPRO gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u M-M-RVAXPRO
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS M-M-RVAXPRO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

M-M-RVAXPRO is een vaccin dat mazelen-, bof- en rubellavirussen bevat die verzwakt werden. Wanneer het vaccin aan een persoon wordt toegediend, dan zal het immuunsysteem (de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam) antilichamen aanmaken tegen de mazelen-, bof- en rubellavirussen. De antilichamen helpen bij het beschermen tegen infecties die door deze virussen worden veroorzaakt.

M-M-RVAXPRO wordt toegediend om u of uw kind te helpen beschermen tegen mazelen, bof en rubella. Het vaccin kan aan personen van 12 maanden oud of ouder worden toegediend.

M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen van 9 tot 12 maanden oud.

M-M-RVAXPRO kan ook worden gebruikt bij uitbraken van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met mogelijk zwangere vrouwen, en bij personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella.

Hoewel M-M-RVAXPRO levende virussen bevat, zijn die te zwak om bij gezonde personen mazelen, bof of rubella te veroorzaken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U M-M-RVAXPRO TOEGEDIEND KRIJGT

Gebruik M-M-RVAXPRO niet

- Als u of uw kind allergisch (overgevoelig) bent/is voor een van de bestanddelen van M-M-RVAXPRO (met inbegrip van neomycine of een van de andere stoffen die zijn opgenomen bij “andere bestanddelen”. Zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u of uw kind zwanger bent/is (bovendien moet in de eerste 3 maanden na de vaccinatie een zwangerschap vermeden worden, zie Zwangerschap).
- Als u of uw kind aan actieve, onbehandelde tuberculose lijdt.

- Als u of uw kind een behandeling krijgt of geneesmiddelen neemt die het immuunsysteem kunnen verzwakken (met uitzondering van een corticosteroïdenbehandeling met lage doses voor astma of een substitutietherapie).
- Als u of uw kind een verzwakt immuunsysteem heeft t.g.v. een ziekte (waaronder aids)
- Als u of uw kind een bloedstoornis heeft of een kanker van welke aard ook die het immuunsysteem aantast.
- Als u of uw kind een familiale geschiedenis heeft van aangeboren of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van u of uw kind is aangetoond.
- Als u of uw kind een ziekte heeft met meer dan 38,5°C koorts; lichte koorts op zich is echter geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

Wees extra voorzichtig met M-M-RVAXPRO

Als een van de volgende punten van toepassing is op de persoon die gevaccineerd moet worden; spreek daar dan met uw arts of de apotheker over voordat M-M-RVAXPRO wordt toegediend:

- Als u of uw kind een allergische reactie doet op eieren of producten die eieren bevatten.
- Als u of uw kind ooit zelf allergieën of toevallen (stuipen) heeft gehad of als dat met iemand van uw familie het geval is.
- Als u of uw kind een bijwerking vertoonde na een vaccinatie met een mazelen-, bof- of rubellavaccin (met een enkelvoudig of gecombineerd vaccin zoals het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of M-M-RVAXPRO), waarbij u gemakkelijk blauwe plekken kreeg of een bloeding die langer duurde dan gewoonlijk.
- Als u of uw kind een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) heeft, maar zonder de symptomen van een hiv-aandoening. U of uw kind moet nauwgezet worden opgevolgd voor mazelen, bof en rubella omdat het vaccin dan minder doeltreffend kan zijn dan bij onbesmette personen (zie de rubriek **Gebruik M-M-RVAXPRO niet**).

Zoals met andere vaccins is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet alle gevaccineerde personen volledig beschermt. Ook als de persoon die gevaccineerd moet worden al aan het mazelen-, bof- of rubellavirus blootstond maar nog niet ziek is, is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet in staat is om het uitbreken van de ziekte te voorkomen.

M-M-RVAXPRO mag gegeven worden aan personen die recent (3 dagen of minder geleden) in contact geweest zijn met een geval van mazelen en de ziekte mogelijk onder de leden hebben. In die gevallen zal M-M-RVAXPRO echter niet altijd in staat zijn om de ontwikkeling van mazelen te voorkomen.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen en andere vaccins

De arts kan de vaccinatie met minstens 3 maanden uitstellen na een bloed- of plasmatransfusie of immunoglobulinen (bekend als IG). Na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO mogen er gedurende 1 maand geen IG toegediend worden, tenzij uw arts er anders over beslist.

Als er een tuberculinetest uitgevoerd moet worden, dan moet dat enige tijd vóór, tegelijkertijd met of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO gebeuren.

M-M-RVAXPRO kan met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin worden gegeven op hetzelfde vaccinatiemoment, maar op een andere injectieplaats (bijv. in de andere arm of het andere been).

M-M-RVAXPRO kan gelijktijdig toegediend worden met bepaalde routinematig toegediende vaccins voor kinderen die op hetzelfde ogenblik gegeven moeten worden. In het geval van vaccins die niet tegelijkertijd gegeven mogen worden, moet M-M-RVAXPRO 1 maand voor of na de toediening van deze vaccins worden gegeven.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen (of andere vaccins) gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

M-M-RVAXPRO mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten de nodige voorzorgsmaatregelen treffen om gedurende 3 maanden nadat ze het vaccin toegediend hebben gekregen, een zwangerschap te vermijden of zich aan de aanbeveling van de arts houden.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om dit te doen. De arts zal dan beslissen of u M-M-RVAXPRO toegediend mag krijgen of niet.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel neemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie die erop wijst dat M-M-RVAXPRO een invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO bevat sorbitol. Als men u heeft verteld dat u of uw kind een intolerantie heeft voor sommige suikers, moet u uw arts/zorgverlener daarvan op de hoogte brengen voordat het vaccin wordt toegediend..

3. HOE WORDT M-M-RVAXPRO GEBRUIKT

M-M-RVAXPRO moet in de spier of onder de huid in het gebied van de buitenkant van de dij of van de bovenarm worden ingespoten. Voor intramusculaire injectie wordt bij jonge kinderen meestal de voorkeur gegeven aan de dijstreek, terwijl oudere personen bij voorkeur een injectie toegediend krijgen in de bovenarm. M-M-RVAXPRO mag niet rechtstreeks in een bloedvat worden ingespoten.

M-M-RVAXPRO wordt als volgt toegediend:

- Op een gekozen datum wordt één dosis toegediend, meestal vanaf een leeftijd van 12 maanden. Onder speciale omstandigheden kan deze vanaf een leeftijd van 9 maanden worden toegediend. Verdere doses dienen volgens de aanbeveling van uw arts te worden toegediend. De tijd tussen 2 doses dient ten minste 4 weken te zijn.

De instructies voor reconstitutie, bestemd voor de medische en gezondheidsdeskundigen, worden op het einde van de bijsluiter vermeld.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan M-M-RVAXPRO bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Ongeveer 1 op de 10 patiënten meldde de volgende bijwerkingen bij het gebruik van M-M-RVAXPRO: koorts (38,5°C of hoger), roodheid op de injectieplaats, en pijn op de injectieplaats en zwelling. Bij 1 tot 10 op de 100 patiënten kwamen blauwe plekken voor op de injectieplaats.

Er zijn andere bijwerkingen gemeld bij het gebruik van ofwel het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of van de monovalente (afzonderlijke) bestanddelen van de vaccins: een branderig en/of tintelend gevoel van korte duur op de injectieplaats, pijn en/of zwelling van de gewrichten (kan van voorbijgaande of chronische aard zijn), huiduitslag, ongewone bloeding of blauwe plekken onder de huid, en een zwelling van de teelballen.

Er zijn andere minder vaak voorkomende bijwerkingen gemeld en sommige daarvan waren ernstig. Deze omvatten: allergische reacties, toevallen (stuipen) en een ontsteking van de hersenen (encefalitis).

Uw arts bezit een vollediger lijst met bijwerkingen van M-M-RVAXPRO. Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of ingeval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Als het probleem aanhoudt of verergert, roep dan medische hulp in.

5. HOE BEWAART U M-M-RVAXPRO

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het vaccin niet in de vriezer bewaren.

Gebruik M-M-RVAXPRO niet meer na de vervaldatum die op de buitenverpakking staat vermeld na EXP.

Zodra het vaccin met het meegeleverde oplosmiddel is gemengd, moet het ofwel onmiddellijk worden gebruikt of in de koelkast bewaard en binnen 8 uur gebruikt worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat M-M-RVAXPRO

De werkzame bestanddelen zijn:

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus ¹ Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1x10 ³ CCID ₅₀ *
Bofvirus ¹ Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 12,5x10 ³ CCID ₅₀ *
Rubellavirus ² Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1x10 ³ CCID ₅₀ *

* 50% cel cultuur infectieuze dosis (dosis waarbij 50% van de weefselkweken geïnfecteerd raakt).

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

De andere bestanddelen zijn:

Poeder:

sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

Oplosmiddel:

water voor injecties.

Hoe ziet M-M-RVAXPRO er uit en de inhoud van de verpakking

Het vaccin is een poeder voor suspensie voor injectie in een flacon met een enkelvoudige dosis die met het meegeleverde oplosmiddel moet worden gemengd.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Het poeder is een lichtgele, compacte, kristallijnen cake.

M-M-RVAXPRO is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 en 10. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Sanofi Pasteur MSD SCN, 8 Rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk.

Fabrikant verantwoordelijk voor de vrijgifte van partijen: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl., Tel.: +420.233.010.111

Danmark

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.613.9750

Ελλάδα

BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France

Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Ireland

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland

Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia

Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"

Tel: +371 67364 224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

Magyarország

MSD Magyarország Kft, Tel.: + 36.1.888.5300

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel: +357 22866700

Nederland

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91 14

Polska

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: + 4021 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Tel: +421.2.58282010

Suomi/Finland

Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.:
+370.5.2780.247

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in:

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of medische deskundigen:

Instructies voor de reconstitutie

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt gemengd, is het een lichtgele, compacte, kristallijnen cake. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een heldere, gele vloeistof.

Het gereconstitueerde vaccin mag niet gebruikt worden als er partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er anders uitziet dan hierboven beschreven is.

Zuig het hele volume van het oplosmiddel op in een injectiespuit. Spuit de hele inhoud van de injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen. Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

Indien twee losse naalden meegeleverd zijn: gebruik de ene naald om het vaccin te reconstitueren en de andere voor toediening hiervan aan de te vaccineren persoon.

Het wordt aanbevolen het vaccin onmiddellijk na reconstitutie toe te dienen of in de koelkast te bewaren en binnen 8 uur te gebruiken om verlies aan werkzaamheid tot een minimum te beperken. Gooi het vaccin weg als het niet binnen 8 uur wordt gebruikt.

Het gereconstitueerde vaccin niet laten bevriezen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

Zie ook rubriek 3 **HOE WORDT M-M-RVAXPRO GEBRUIKT.**

Voor uitgebreide informatie over dit product wordt verwezen naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

M-M-RVAXPRO

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u of uw kind hiermee wordt gevaccineerd.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

In deze bijsluiter:

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u M-M-RVAXPRO toegediend krijgt
3. Hoe wordt M-M-RVAXPRO gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u M-M-RVAXPRO
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS M-M-RVAXPRO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

M-M-RVAXPRO is een vaccin dat mazelen-, bof- en rubellavirussen bevat die verzwakt werden. Wanneer het vaccin aan een persoon wordt toegediend, dan zal het immuunsysteem (de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam) antilichamen aanmaken tegen de mazelen-, bof- en rubellavirussen. De antilichamen helpen bij het beschermen tegen infecties die door deze virussen worden veroorzaakt.

M-M-RVAXPRO wordt toegediend om u of uw kind te helpen beschermen tegen mazelen, bof en rubella. Het vaccin kan aan personen van 12 maanden oud of ouder worden toegediend. M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen van 9 tot 12 maanden oud.

M-M-RVAXPRO kan ook worden gebruikt bij uitbraken van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met mogelijk zwangere vrouwen, en bij personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella.

Hoewel M-M-RVAXPRO levende virussen bevat, zijn die te zwak om bij gezonde personen mazelen, bof of rubella te veroorzaken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U M-M-RVAXPRO TOEGEDIEND KRIJGT

Gebruik M-M-RVAXPRO niet

- Als u of uw kind allergisch (overgevoelig) bent/is voor een van de bestanddelen van M-M-RVAXPRO (met inbegrip van neomycine of een van de andere stoffen die zijn opgenomen bij “andere bestanddelen”. Zie rubriek 6. Aanvullende informatie).
- Als u of uw kind zwanger bent/is (bovendien moet in de eerste 3 maanden na de vaccinatie een zwangerschap vermeden worden, zie Zwangerschap).
- Als u of uw kind aan actieve, onbehandelde tuberculose lijdt.

- Als u of uw kind een behandeling krijgt of geneesmiddelen neemt die het immuunsysteem kunnen verzwakken (met uitzondering van een corticosteroïdenbehandeling met lage doses voor astma of een substitutietherapie).
- Als u of uw kind een verzwakt immuunsysteem heeft t.g.v. een ziekte (waaronder aids).
- Als u of uw kind een bloedstoornis heeft of een kanker van welke aard ook die het immuunsysteem aantast.
- Als u of uw kind een familiale geschiedenis heeft van aangeboren of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van u of uw kind is aangetoond.
- Als u of uw kind een ziekte heeft met meer dan 38,5°C koorts; lichte koorts op zich is echter geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

Wees extra voorzichtig met M-M-RVAXPRO

- Als een van de volgende punten van toepassing is op de persoon die gevaccineerd moet worden; spreek daar dan met uw arts of de apotheker over voordat M-M-RVAXPRO wordt toegediend:
- Als u of uw kind een allergische reactie doet op eieren of producten die eieren bevatten.
 - Als u of uw kind ooit zelf allergieën of toevallen (stuipen) heeft gehad of als dat met iemand van uw familie het geval is.
 - Als u of uw kind een bijwerking vertoonde na een vaccinatie met een mazelen-, bof- of rubellavaccin (met een enkelvoudig of gecombineerd vaccin zoals het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of M-M-RVAXPRO), waarbij u gemakkelijk blauwe plekken kreeg of een bloeding die langer duurde dan gewoonlijk.
 - Als u of uw kind een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) heeft, maar zonder de symptomen van een hiv-aandoening. U of uw kind moet nauwgezet worden opgevolgd voor mazelen, bof en rubella omdat het vaccin dan minder doeltreffend kan zijn dan bij onbesmette personen (zie de rubriek **Gebruik M-M-RVAXPRO niet**).

Zoals met andere vaccins is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet alle gevaccineerde personen volledig beschermt. Ook als de persoon die gevaccineerd moet worden al aan het mazelen-, bof- of rubellavirus blootstond maar nog niet ziek is, is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet in staat is om het uitbreken van de ziekte te voorkomen.

M-M-RVAXPRO mag gegeven worden aan personen die recent (3 dagen of minder geleden) in contact geweest zijn met een geval van mazelen en de ziekte mogelijk onder de leden hebben. In die gevallen zal M-M-RVAXPRO echter niet altijd in staat zijn om de ontwikkeling van mazelen te voorkomen.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen en andere vaccins

De arts kan de vaccinatie met minstens 3 maanden uitstellen na een bloed- of plasmatransfusie of immunoglobulinen (bekend als IG). Na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO mogen er gedurende 1 maand geen IG toegediend worden, tenzij uw arts er anders over beslist.

Als er een tuberculinetest uitgevoerd moet worden, dan moet dat enige tijd vóór, tegelijkertijd met of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO gebeuren.

M-M-RVAXPRO kan met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin worden gegeven op hetzelfde vaccinatiemoment, maar op een andere injectieplaats (bijv. in de andere arm of het andere been).

M-M-RVAXPRO kan gelijktijdig toegediend worden met bepaalde routinematig toegediende vaccins voor kinderen die op hetzelfde ogenblik gegeven moeten worden. In het geval van vaccins die niet tegelijkertijd gegeven mogen worden, moet M-M-RVAXPRO 1 maand voor of na de toediening van deze vaccins worden gegeven.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen (of andere vaccins) gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

M-M-RVAXPRO mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten de nodige voorzorgsmaatregelen treffen om gedurende 3 maanden nadat ze het vaccin toegediend hebben gekregen, een zwangerschap te vermijden of zich aan de aanbeveling van de arts houden.

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om dit te doen. De arts zal dan beslissen of u M-M-RVAXPRO toegediend mag krijgen of niet.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel neemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie die erop wijst dat M-M-RVAXPRO een invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO bevat sorbitol. Als men u heeft verteld dat u of uw kind een intolerantie heeft voor sommige suikers, moet u uw arts/zorgverlener daarvan op de hoogte brengen voordat het vaccin wordt toegediend.

3. HOE WORDT M-M-RVAXPRO GEBRUIKT

M-M-RVAXPRO moet in de spier of onder de huid in het gebied van de buitenkant van de dij of van de bovenarm worden ingespoten. Voor intramusculaire injectie wordt bij jonge kinderen meestal de voorkeur gegeven aan de dijstreek, terwijl oudere personen bij voorkeur een injectie toegediend krijgen in de bovenarm. M-M-RVAXPRO mag niet rechtstreeks in een bloedvat worden ingespoten.

M-M-RVAXPRO wordt als volgt toegediend:

- Op een gekozen datum wordt één dosis toegediend, meestal vanaf een leeftijd van 12 maanden. Onder speciale omstandigheden kan deze vanaf een leeftijd van 9 maanden worden toegediend. Verdere doses dienen volgens de aanbeveling van uw arts te worden toegediend. De tijd tussen 2 doses dient ten minste 4 weken te zijn.

De instructies voor reconstitutie, bestemd voor de medische en gezondheidsdeskundigen, worden op het einde van de bijsluiters vermeld.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan M-M-RVAXPRO bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Ongeveer 1 op de 10 patiënten meldde de volgende bijwerkingen bij het gebruik van M-M-RVAXPRO: koorts (38,5°C of hoger), roodheid op de injectieplaats, en pijn op de injectieplaats en zwelling. Bij ongeveer 1 op de 100 patiënten werden blauwe plekken op de injectieplaats gemeld.

Er zijn andere bijwerkingen gemeld bij het gebruik van ofwel het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of van de monovalente (afzonderlijke) bestanddelen van de vaccins: een branderig en/of tintelend gevoel van korte duur op de injectieplaats, pijn en/of zwelling van de gewrichten (kan van voorbijgaande of chronische aard zijn), huiduitslag, ongewone bloeding of blauwe plekken onder de huid, en een zwelling van de teelballen.

Er zijn andere minder vaak voorkomende bijwerkingen gemeld en sommige daarvan waren ernstig. Deze omvatten: allergische reacties, toevallen (stuipen) en een ontsteking van de hersenen (encefalitis).

Uw arts bezit een vollediger lijst met bijwerkingen van M-M-RVAXPRO. Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of ingeval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker. Als het probleem aanhoudt of verergert, roep dan medische hulp in.

5. HOE BEWAART U M-M-RVAXPRO

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C).

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het vaccin niet in de vriezer bewaren.

Gebruik M-M-RVAXPRO niet meer na de vervaldatum die op de buitenverpakking staat vermeld na EXP.

Zodra het vaccin met het meegeleverde oplosmiddel is gemengd, moet het ofwel onmiddellijk worden gebruikt of in de koelkast bewaard en binnen 8 uur gebruikt worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat M-M-RVAXPRO

De werkzame bestanddelen zijn:

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus ¹ Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1x10 ³ CCID ₅₀ *
Bofvirus ¹ Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 12,5x10 ³ CCID ₅₀ *
Rubellavirus ² Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan 1x10 ³ CCID ₅₀ *

* 50% cel cultuur infectieuze dosis (dosis waarbij 50% van de weefselkweken geïnfecteerd raakt).

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

De andere bestanddelen zijn:

Poeder:

sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

Oplosmiddel:

water voor injecties.

Hoe ziet M-M-RVAXPRO er uit en de inhoud van de verpakking

Het vaccin is een poeder voor suspensie voor injectie in een flacon met een enkelvoudige dosis die met het meegeleverde oplosmiddel moet worden gemengd.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Het poeder is een lichtgele, compacte, kristallijnen cake.

M-M-RVAXPRO is verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 10 en 20, met of zonder naalden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Sanofi Pasteur MSD SCN, 8 Rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk.

Fabrikant verantwoordelijk voor de vrijgifte van partijen: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Pasteur MSD, Tél/Tel: +32.2.726.95.84

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

Česká republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl., Tel.:

+420.233.010.111

Danmark

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +45 23 32 69 29

Deutschland

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ, Tel: +372.613.9750

Ελλάδα

BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111

España

Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00

France

Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00

Ireland

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600

Ísland

Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84

Italia

Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"

Tel: +371 67364 224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84

Magyarország

MSD Magyarország Kft, Tel.: + 36.1.888.5300

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited., Tel:

+357 22866700

Nederland

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00

Norge

Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Österreich

Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43 1 890 34 91
14

Polska

MSD Polska Sp. z o.o., Tel.: +48.22.549.51.00

Portugal

Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351.21.470.45.50

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Tel: +
4021 529 29 00

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o., Tel: +386.1.520.4201

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Tel:

+421.2.58282010

Suomi/Finland

Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Sverige

Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

United Kingdom

Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme, Tel.:
+370.5.2780.247

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in:

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of medische deskundigen:

Instructies voor de reconstitutie

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt gemengd, is het een lichtgele, compacte, kristallijnen cake. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een heldere, gele vloeistof.

Gebruik het gereconstitueerde vaccin niet als u er partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel of het poeder of het gereconstitueerde vaccin er niet uitziet zoals hierboven beschreven is.

Spuut de hele inhoud van de voorgevulde injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te bekomen. Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

Indien twee losse naalden beschikbaar zijn: gebruik de ene naald om het vaccin te reconstitueren en de andere voor toediening hiervan aan de te vaccineren persoon.

Het wordt aanbevolen het vaccin onmiddellijk na reconstitutie toe te dienen of in de koelkast te bewaren en binnen 8 uur te gebruiken om het verlies aan werkzaamheid tot een minimum te beperken. Gooi het vaccin weg als het niet binnen 8 uur wordt gebruikt.

Het gereconstitueerde vaccin niet laten bevriezen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

Zie ook rubriek 3 **HOE WORDT M-M-RVAXPRO GEBRUIKT.**

Voor uitgebreide informatie over dit product wordt verwezen naar de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.