

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

živi, atenuirani virus morbila¹, soj Enders Edmonstonne manje od 1×10^3 CCID₅₀*
živi, atenuirani virus parotitisa¹, soj Jeryl Lynn™ [Razina B].....ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*
živi, atenuirani virus rubele², soj Wistar RA 27/3 ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

¹ proizveden na stanicama pilećih embrija.

² proizveden na WI-38 ljudskim diploidnim fibroblastima pluća.

Cjepivo može sadržavati rekombinantni ljudski albumin (rHA) u tragovima.
Ovo cjepivo sadrži neomicin u tragovima. Vidjeti dio 4.3.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovo cjepivo sadrži 14,5 mg sorbitola. Vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju.

Prije rekonstitucije, prašak je svijetložuti kompaktni kristalični kolačić, a otapalo je bistra bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

M-M-RVAXPRO je indiciran za istodobno cijepljenje protiv morbila, parotitisa i rubele u osoba u dobi od 12 mjeseci nadalje (vidjeti dio 4.2).

U posebnim okolnostima M-M-RVAXPRO se može primijeniti dojenčadi u dobi od 9 mjeseci nadalje (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za primjenu tijekom epidemije morbila, ili postekspozicijsko cijepljenje ili za primjenu u osoba starijih od 9 mjeseci koje prethodno nisu bile cijepljene, a koje su u kontaktu sa ženama u kojih postoji vjerojatnost da su trudne, te u osoba podložnih zarazi parotitisom i rubelom, vidjeti dio 5.1.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 mjeseci i stariji:

Osobe od 12 mjeseci starosti nadalje trebaju primiti jednu dozu cjepiva na odabrani datum. Druga se doza može primijeniti najmanje 4 tjedna nakon prve doze u skladu sa službenim preporukama. Druga je doza namijenjena pojedincima koji iz bilo kojeg razloga nisu imali odgovor na prvu dozu.

Dojenčad u dobi od 9 do 12 mjeseci:

Podaci o imunogenosti i sigurnosti pokazuju da se M-M-RVAXPRO može primjenjivati u dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci, u skladu sa službenim preporukama ili kad se rana zaštita smatra neophodnom (npr. u dječjem vrtiću, u vrijeme epidemije ili putovanja u područja s visokom prevalencijom morbila). Tu dojenčad je potrebno docjepljivati u dobi od 12 do 15 mjeseci. Dodatna doza cjepiva koje sadrži morbile treba se razmotriti u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Dojenčad mlađa od 9 mjeseci:

Trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene cjepiva M-M-RVAXPRO u djece mlađe od 9 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se injicira intramuskularno (i.m.) ili supkutano (s.c.).

Najpogodnija mjesta za primjenu injekcije su anterolateralno područje bedra u mlađe djece i deltoidno područje u starije djece, adolescenata i odraslih.

Cjepivo se mora primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka, te za upute o rekonstituciji cjepiva prije primjene vidjeti dio 6.6.

NE INJICIRATI INTRAVASKULARNO.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koje cjepivo protiv morbila, parotitisa ili rubele ili neku od pomoćnih tvari, uključujući neomicin (vidjeti dijelove 2, 4.4 i 6.1).

Trudnoća. Osim toga, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.6).

Cijepljenje se mora odgoditi za vrijeme trajanja bilo koje bolesti s vrućicom $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Aktivna neliječena tuberkuloza. U djece koja se liječe protiv tuberkuloze nije zamijećena egzacerbacija bolesti nakon cijepljenja cjepivom sa živim virusom morbila. Do sada nisu prijavljena ispitivanja utjecaja cjepiva protiv morbila u djece s neliječenom tuberkulozom.

Krvne diskrazije, leukemija, limfomi bilo koje vrste ili druge maligne neoplazme koje zahvaćaju krvotvorni i limfni sustav.

Aktualna imunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-RVAXPRO nije kontraindiciran u osoba koje se liječe topikalnim kortikosteroidima ili niskim dozama kortikosteroida za parenteralnu primjenu (npr. u profilaksi astme ili nadomjesnoj terapiji).

Teška humoralna ili stanična (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinirana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i AIDS ili simptomatska HIV-infekcija ili dobno specifični

postotak CD4+ T limfocita u djece mlađe od 12 mjeseci: CD4+ <25%; u djece između 12 i 35 mjeseci: CD4+ <20%; u djece između 36 i 59 mjeseci: CD4+ <15% (vidjeti dio 4.4).

U teško imunokompromitiranih pojedinaca nehotično cijepljenih cjepivom koje sadrži virus morbila prijavljen je encefalitis s inkluzijskim tjelešcima, pneumonitis i smrtni ishod kao izravna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz cjepiva.

Prirođena ili nasljedna imunodeficijencija u obiteljskoj anamnezi, osim ako se ne dokaže da je potencijalni primatelj cjepiva imunološki kompetentan.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i sa svim injekcijskim cjepivima, uvijek je potrebno osigurati odgovarajući medicinski tretman i nadzor cijepljene osobe, jer u rijetkim slučajevima nakon primjene cjepiva može nastupiti anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.8).

Odrasli i adolescenti s alergijama u anamnezi mogu imati povišen rizik od anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije. Preporučuje se pažljivo pratiti takve osobe nakon cijepljenja, kako bi se prepoznali rani znakovi tih reakcija.

Budući da se živa cjepiva protiv morbila i parotitisa proizvode u kulturi stanica pilećih embrija, osobe koje su imale anafilaktičnu, anafilaktoidnu ili drugu akutnu reakciju (npr. urtikariju, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenziju ili šok) nakon konzumacije jaja, mogu imati povećan rizik od reakcija preosjetljivosti ranog tipa. Pri razmatranju cijepljenja u takvim slučajevima mora se pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi.

Posebna pozornost potrebna je pri primjeni M-M-RVAXPRO u osoba s konvulzijama u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ili s ozljedama mozga u osobnoj anamnezi. Liječnik treba voditi brigu o mogućem porastu temperature koji se može javiti nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.8).

Dojenčad u dobi od 9 do 12 mjeseci cijepljena cjepivom protiv morbila u vrijeme epidemije ili zbog nekog drugog razloga možda neće imati odgovor na cjepivo zbog prisutnosti cirkulirajućih majčinih antitijela i/ili zbog nezrelosti imunološkog sustava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo sadrži 14,5 mg sorbitola kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne bi trebali primiti ovo cjepivo.

Trombocitopenija

Ovo cjepivo se zbog mogućeg krvarenja mora primijeniti supkutano u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer se u takvih bolesnika nakon intramuskularne primjene može javiti krvarenje. Osobe s trombocitopenijom mogu razviti teži stupanj trombocitopenije nakon cijepljenja. Osim toga, osobe u kojih se razvila trombocitopenija pri primjeni prve doze cjepiva M-M-RVAXPRO (ili cjepiva s nekom od njegovih komponenata) mogu razviti trombocitopeniju na ponovljenu dozu. Kako bi se utvrdilo je li potrebno dati dodatne doze cjepiva, može se procijeniti serološki status. Pri razmatranju cijepljenja u takvim slučajevima, mora se pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi (vidjeti dio 4.8).

Ostalo

Cijepljenje se može uzeti u obzir u bolesnika s određenim imunodeficijencijama kod kojih su koristi veće od rizika (asimptomatski bolesnici s HIV-om, deficijencije podklase IgG, prirođena neutropenija, kronična granulomatozna bolest i bolesti deficijencije komplementa).

Imunokompromitirani bolesnici koji nemaju kontraindikacije za cijepljenje ovim cjepivom (vidjeti dio 4.3) možda neće tako dobro odgovoriti kao imunokompetentni bolesnici, stoga neki od ovih bolesnika mogu dobiti ospice, zaušnjake ili rubeolu u slučaju kontakta, usprkos primjerenoj primjeni cjepiva. Ove je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati zbog znakova ospica, zaušnjaka i rubeole.

Cijepljenje s M-M-RVAXPRO cjepivom ne mora rezultirati zaštitom od bolesti u svih cijepljenih osoba.

Prijenos

Izlučivanje malih količina živog atenuiranog virusa rubele iz nosa ili grla bilo je prisutno u većine osjetljivih osoba 7 do 28 dana nakon cijepljenja. Nije dokazano da se takav virus može prenijeti na osobe podložne zarazi koje su u kontaktu sa cijepljenim osobama. Zbog toga se prijenos putem bliskog osobnog kontakta ne smatra značajnim rizikom, premda je prihvaćen kao teoretska mogućnost. Međutim, zabilježen je prijenos virusa rubele iz cjepiva putem majčinog mlijeka na dojenčad, ali bez znakova kliničke bolesti (vidjeti dio 4.6).

Nije bio prijavljen prijenos jače atenuiranog soja Enders Edmonston virusa morbila ili soja Jeryl Lynn™ virusa parotitisa sa cijepljene osobe na osobe podložne zarazi.

Utjecaj na laboratorijske pretrage: vidjeti dio 4.5.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imunoglobulin

Imunoglobulini (IG) se ne smiju davati istodobno s cjepivom M-M-RVAXPRO.

Istodobna primjena imunoglobulina s cjepivom M-M-RVAXPRO može utjecati na očekivani imunološki odgovor. Cijepljenje se mora odgoditi najmanje 3 mjeseca nakon transfuzije krvi ili plazme ili primjene humanog serumskog imunoglobulina.

Primjena krvnih pripravaka koji sadrže protutijela na morbile, parotitis ili rubelu, uključujući pripravke imunoglobulina, mora se izbjegavati tijekom mjesec dana nakon cijepljenja dozom M-M-RVAXPRO, osim ako se to ne smatra neophodnim.

Laboratorijske pretrage

Prijavljeno je da pojedinačno primijenjena cjepiva sa živim atenuiranim virusima morbila, parotitisa i rubele mogu privremeno potisnuti osjetljivost kože na tuberkulin. Stoga je tuberkulinski test, ako ga se mora raditi, potrebno napraviti prije cijepljenja, istodobno s cijepljenjem ili 4 do 6 tjedana nakon cijepljenja cjepivom M-M-RVAXPRO.

Primjena s drugim cjepivima

Do danas nisu provedena posebna ispitivanja istodobne primjene M-M-RVAXPRO i drugih cjepiva. Međutim, kako se pokazalo da M-M-RVAXPRO ima sigurnosni i imunogeni profil sličan prethodnom kombiniranom cjepivu protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., može se uzeti u obzir iskustvo s tim cjepivom.

Objavljeni klinički podaci podupiru istodobnu primjenu prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. s drugim dječjim cjepivima, uključujući DTaP (ili DTwP), IPV (ili OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tipa b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tipa b s cjepivom protiv hepatitisa B) i VAR (vodene kozice). M-M-RVAXPRO treba davati istodobno u različita mjesta primjene ili jedan mjesec prije ili poslije primjene drugih živih virusnih cjepiva.

Na temelju kliničkih ispitivanja s kvadrivalentnim cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i vodenih kozica i prethodnim kombiniranim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., M-M-RVAXPRO se može davati istodobno (ali u različita mjesta primjene) s cjepivom Prevenar i/ili cjepivom protiv hepatitisa A. Ta su klinička ispitivanja pokazala da imunološki odgovor nije bio izmijenjen i da su cjepiva imala sličan opći sigurnosni profil.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice se ne smiju cijepiti cjepivom M-M-RVAXPRO.

Nisu provedena ispitivanja primjene cjepiva M-M-RVAXPRO u trudnica. Nije poznato može li M-M-RVAXPRO prouzročiti oštećenja fetusa kad se primjenjuje u trudnica i može li utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Međutim, kad se trudnicama davalo cjepivo protiv ospica ili zaušnjaka nije bilo zabilježeno oštećenje fetusa. Iako se ne može isključiti teoretski rizik, nije prijavljen nijedan slučaj sindroma kongenitalne rubeole na više od 3500 žena podložnih zarazi koje su, ne znajući da su u ranoj fazi trudnoće, bile cijepjene cjepivom koje je sadržavalo rubelu. Stoga, nehotično cijepljenje trudnica koje još ne znaju da su trudne cjepivima koja sadrže morbile, parotitis ili rubelu ne bi trebalo biti razlog za prekid trudnoće.

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

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da roditelje koje doje, a koje su cijepjene živim atenuiranim cjepivom protiv rubele, mogu izlučivati virus u mlijeko i tako ga prenijeti na dojenče. Niti jedno dojenče sa serološkim dokazom rubela infekcije nije imalo simptomatsku bolest. Nije poznato izlučuju li se virusi morbila ili parotitisa u majčinu mlijeku, pa je stoga potreban oprez kad se M-M-RVAXPRO primjenjuje u dojlja.

Plodnost

M-M-RVAXPRO nije procjenjivan u ispitivanjima plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja cjepiva na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Očekuje se da M-M-RVAXPRO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima M-M-RVAXPRO je bio primijenjen u 1965 djece (vidjeti dio 5.1), a opći sigurnosni profil mogao se usporediti s prethodnim kombiniranim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc.

U jednom je kliničkom ispitivanju 752 djece primilo M-M-RVAXPRO intramuskularno ili supkutano. Oba puta primjene imala su usporediv opći sigurnosni profil, premda su reakcije na mjestu primjene bile manje česte u skupini cijepjenoj i.m. (15,8%) nego u skupini cijepjenoj s.c. (25,8%).

Sve nuspojave su se procjenjivale u 1940 djece. U neke su djece nakon cijepjenja cjepivom M-M-RVAXPRO bile primijećene sljedeće nuspojave povezane s cjepivom, sažete u dijelu b (isključujući izolirane prijave čija je učestalost bila <0,2%).

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

Osim toga, druge nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva M-M-RVAXPRO u promet i/ili tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet prethodnih monovalentnih i kombiniranih cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., bez obzira na njihovu uzročno-posljedičnu povezanost ili učestalost navedene su u dijelu b. Kada se učestalost ovih štetnih

dogadaja ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ista je klasificirana kao "nepoznata". Ti su podaci prijavljeni iz primjene više od 400 milijuna doza u cijelom svijetu.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon primjene cjepiva M-M-RVAXPRO bile su: vrućica (38,5°C ili viša); reakcije na mjestu injekcije uključujući bol, oticanje i eritem.

b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja, definiranoj kao: [vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Nuspojave	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	
nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih puteva ili virusne infekcije	manje često
aseptički meningitis [†] , atipični oblik morbila, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozirajući panencefalitis [†]	nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	nepoznato
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
anafilaktoidna reakcija, anafilaksija i slične pojave poput angioneurotskog edema, edema lica i perifernih edema	nepoznato
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	
plač	manje često
razdražljivost	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
afebrilne konvulzije ili napadaji, ataksija, omaglice, encefalitis [†] , encefalopatija [†] , febrilne konvulzije (u djece), Guillain-Barreov sindrom, glavobolja, encefalitis s inkluzijskim tjelešcima nakon morbila (vidjeti dio 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>	
konjuktivitis, retinitis	nepoznato
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
senzorička gluhoća	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
rinoreja	manje često
bronhospazam, kašalj, upala pluća, pneumonitis (vidjeti dio 4.3), grlobolja	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
proljevi ili povraćanje	manje često
mučnina	nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
morbiliformni osip ili drugi oblici osipa	često
urtikarija	manje često
panikulitis, pruritus, purpura, induracije kože, Stevens-Johnsonov sindrom	nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
artritis [†] i/ili artralgija [†] (obično prolazna i rijetko kronična), mialgija	nepoznato
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrućica (38,5°C ili viša), eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije i oticanje na mjestu injekcije	vrlo često
podljevi na mjestu injekcije	često
osip na mjestu injekcije	manje često
kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mjestu injekcije, opća slabost, papilitis, periferni edemi, oticanje, osjetljivost na dodir, vezikule na mjestu injekcije, oticanje i žarenje na mjestu injekcije	nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
vaskulitis	nepoznato

† vidjeti dio c

c. Opis odabranih nuspojava

Aseptički meningitis

Prijavljeni su slučajevi aseptičkog meningitisa nakon cijepjenja protiv morbila, parotitisa i rubele. Premda se pokazalo da postoji uzročno-posljedični odnos između aseptičkog meningitisa i drugih sojeva cjepiva protiv parotitisa, nema dokaza koji bi povezivali aseptički meningitis s cjepivom protiv parotitisa koje sadrži soj Jeryl Lynn™.

Encefalitis i encefalopatija

U teško imunokompromitiranih osoba koje su nehodično bile cijepjene cjepivom koje sadrži virus morbila zabilježeni su encefalitis s inkluzijskim tjelešcima nakon morbila, pneumonitis i smrtni ishod kao izravna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz cjepiva (vidjeti dio 4.3); također su zabilježeni diseminirani parotitis i infekcija virusom rubele iz cjepiva.

Subakutni sklerozirajući panencefalitis

Nema dokaza da cjepivo protiv morbila može prouzročiti SSPE. Prijavljeni su slučajevi SSPE u djece koja nisu imala u anamnezi infekciju divljim tipom virusa morbila, ali su primila cjepivo protiv morbila. Neki od tih slučajeva mogli su biti posljedica neprepoznatih ospica u prvoj godini života ili cijepjenja protiv morbila. Rezultati retrospektivnog kliničkog ispitivanja provedenog u Američkim Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (US Centers for Disease Control and Prevention), ukazuju na to da je cjepivo protiv morbila općenito štitilo protiv SSPE jer je spriječilo morbile, kojima je svojstven rizik od SSPE.

Artralgija i/ili artritis

Artralgija i/ili artritis (obično prolazni i rijetko kronični) i polineuritis znakovi su infekcije divljim virusom rubele i razlikuju se po učestalosti i težini ovisno o dobi i spolu, s time da su najčešće i najteže u odraslih žena, a najrjeđe i najlakše u prepubertetske djece. U djece su nakon cijepjenja reakcije u zglobovima općenito manje česte (0-3%) i kratkotrajne. U žena su stope incidencije artritisa i artralgije općenito više od onih u djece (12-20%), a reakcije su izraženije i dugotrajnije. Simptomi mogu trajati i mjesecima, a u rijetkim prilikama i godinama. U adolescentica je incidencija reakcija u sredini, između one u djece i one u žena. Čak i u starijih žena (u dobi od 35-45 godina) te se reakcije općenito dobro podnose i rijetko ometaju uobičajene aktivnosti.

Kronični artritis

Kronični artritis je bio povezan sa zarazom divljim tipom virusa rubele i povezuje se s perzistentnim virusom i/ili virusnim antigenom koji se može izolirati iz tkiva. Samo su u rijetkim slučajevima cijepljene osobe razvile kronične simptome zglobova.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Rijetko je prijavljena primjena doza cjepiva M-M-RVAXPRO koje su bile više od preporučenih, a profil nuspojava bio je usporediv s onim zapaženim pri primjeni preporučene doze M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: virusno cjepivo, ATK oznaka: J07BD52

Procjena imunogenosti i kliničke djelotvornosti

Usporedno kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 1279 osoba cijepljenih s M-M-RVAXPRO ili prethodnim kombiniranim (proizvedenim s humanim serumskim albuminom) cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. pokazalo je da ta dva cjepiva imaju sličnu imunogenost i sigurnost primjene.

Klinička ispitivanja u 284 trostruko seronegativne djece u dobi od 11 mjeseci do 7 godina pokazala su da je prethodno kombinirano cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. visoko imunogeno i da se općenito dobro podnosi. U tim je kliničkim ispitivanjima jedna injekcija cjepiva protiv morbila izazvala proizvodnju protutijela inhibicije hemaglutinacije (IH) u 95% osoba, proizvodnju neutralizirajućih protutijela na parotitis u 96%, a proizvodnju protutijela IH na rubelu u 99% osoba podložnih infekciji.

Procjena imunogenosti u djece u dobi od 9 do 12 mjeseci u vrijeme primanja prve doze cjepiva

Provedeno je kliničko ispitivanje s kvadrivalentnim cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele proizvođača Merck & Co. Inc. Cjepivo je primjenjivano u dvije doze s tim da je razmak između doza bio 3 mjeseca. U ispitivanju je sudjelovalo 1620 zdravih ispitanika koji su u vrijeme primanja prve doze cjepiva bili u dobi od 9 do 12 mjeseci. Profil sigurnosti primjene nakon primjene 1. i 2. doze cjepiva bio je općenito usporediv za kohorte svih dobnih skupina.

U analizi cjelokupnih podataka (cijepljene osobe bez obzira na njihov titar antitijela na početku), visoka stopa seroprotekcije od >99% je postignuta za parotitis i rubelu nakon 2. doze cjepiva, bez obzira na dob cijepljenika prilikom primanja prve doze cjepiva. Nakon primjene 2. doze, stopa seroprotekcije protiv morbila bila je 98,1% kada je prva doza cjepiva primijenjena u dobi od 11 mjeseci; u odnosu na 98,9% kada je prva doza cjepiva primijenjena u dobi od 12 mjeseci (neinferiornost kao cilj ispitivanja je dokazana). Nakon primjene dvije doze, stopa seroprotekcije protiv morbila bila je 94,6% kada je prva doza primijenjena u dobi od 9 mjeseci, u odnosu na 98,9% kada je prva doza primijenjena u dobi od 12 mjeseci (neinferiornost kao cilj ispitivanja nije dokazana).

Stope seroprotekcije za virus morbila, parotitisa i rubele u analizi cjelokupnih podataka prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1: stopa seroprotekcije za virus morbila, parotitisa i rubele 6 tjedana nakon primjene 1. doze i 6 tjedana nakon 2. doze kvadrivalentnog cjepiva protiv morbila, parotitisa, rubele i varičela proizvođača Merck & Co., Inc. – analiza cjelokupnih podataka

Valencija (razina seroprotekcije)	Vremenska točka	1. doza u dobi od 9 mjeseci / 2. doza u dobi od 12 mjeseci N = 527	1. doza u dozi od 11 mjeseci / 2. doza u dobi od 14 mjeseci N = 480	1. doza u dobi od 12 mjeseci / 2. doza u dobi od 15 mjeseci N = 466
		stopa seroprotekcije [95% CI]	stopa seroprotekcije [95% CI]	stopa seroprotekcije [95% CI]
Morbili (titar ≥255 mIU/ml)	Nakon 1. doze	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Nakon 2. doze	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotitis (titar ≥10 ELISA Ab jedinice/ml)	Nakon 1. doze	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Nakon 2. doze	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubela (titar ≥10 IU/ml)	Nakon 1. doze	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Nakon 2. doze	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Nakon primjene druge doze srednji geometrijski titar (engl. *geometric mean titre*, GMT) protiv morbila i rubele bio je usporediv u svim dobnim kategorijama, dok je GMT protiv morbila bio niži u osoba koje su primile prvu dozu cjepiva u dobi od 9 mjeseci u odnosu na one koji su primili prvu dozu cjepiva u dobi od 11 ili 12 mjeseci.

Usporedno ispitivanje u 752 ispitanika koji su primili M-M-RVAXPRO intramuskularnim ili supkutanim putem, pokazalo je sličan profil imunogenosti u oba puta primjene.

Djelotvornost sastavnih cjepiva prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. bila je utvrđena u nizu dvostruko slijepih kontroliranih terenskih ispitivanja, koja su pokazala visok stupanj zaštitne djelotvornosti koju su pružala pojedinačna cjepiva. Ta su ispitivanja također utvrdila da se serokonverzija kao odgovor na cijepljenje protiv morbila, parotitisa i rubele podudarala sa zaštitom od ovih bolesti.

Postekspozicijsko cijepljenje

Cijepljenje osoba izloženih divljem tipu virusa morbila može pružiti djelomičnu zaštitu ako se cjepivo primijeni u roku od 72 sata nakon izlaganja. Međutim, ako se cjepivo primijeni nekoliko dana prije izlaganja, može se pružiti znatna zaštita. Nema uvjerljivih dokaza da cijepljenje može pružiti zaštitu osobama koje su nedavno bile izložene divljem tipu virusa parotitisa ili rubele.

Učinkovitost

Više od 400 milijuna doza prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. distribuirano je širom svijeta (od 1978. do 2003.). Široka primjena dvije doze prema kalendaru cijepljenja u Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama poput Finske i Švedske dovela je do >99% smanjenja incidencije svake od te 3 ciljane bolesti.

Adolescentice i odrasle žene koje nisu trudne

Cijepljenje živim atenuiranim cjepivom protiv rubele infekciji podložnih adolescentica i žena reproduktivne dobi koje nisu trudne indicirano je ako se primjenjuju određene mjere opreza (vidjeti dio 4.4 i 4.6). Cijepljenje djevojaka podložnih infekciji rubelom nakon puberteta pruža individualnu zaštitu od rubele kasnije tijekom trudnoće, čime se sprječava i infekcija fetusa i posljedične prirodene malformacije uzrokovane rubelom.

Prethodno necijepljene osobe starije od 9 mjeseci koje su u dodiru s trudnicama podložnim infekciji trebale bi primiti cjepivo koje sadrži atenuirani virus rubele (kao što je M-M-RVAXPRO ili monovalentno cjepivo protiv rubele) kako bi se smanjio rizik od izlaganja trudnica rubeli.

Osobe koje su vjerojatno podložne infekciji parotitisom i rubelom

M-M-RVAXPRO cjepivo je poželjno za cijepljenje osoba koje su vjerojatno podložne infekciji parotitisom i rubelom. Osobe koje je potrebno cijepiti protiv morbila mogu primiti M-M-RVAXPRO bez obzira na njihov imunološki status obzirom na parotitis ili rubelu, ako monovalentno cjepivo protiv morbila nije dostupno.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

sorbitol
natrijev fosfat
kalijev fosfat
saharoza
hidrolizirana želatina
podloga 199 s Hanksovim solima
Eagleova minimalna osnovna podloga (MEM)
natrijev L-glutamat
neomicin
fenolno crvenilo
natrijev hidrogenkarbonat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah primijeniti; međutim, dokazana stabilnost rekonstituiranog cjepiva u primjeni je 8 sati kada se čuva na hladnom pri temperaturi od 2°C – 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo) s čepom (butil guma) i otapalo u bočici (staklo) s čepom (klorobutil guma) u pakiranju od 1 ili 10.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za rekonstituciju koristite priloženo otapalo. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina. Prije nego što se pomiješa s otapalom, prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić. Potpuno rekonstituirano cjepivo je bistra žuta tekućina.

Važno je da se za svaku osobu koja se cijepi koristi posebna sterilna štrcaljka i igla, kako bi se spriječio prijenos infektivnih čestica s jedne osobe na drugu.

Upute za rekonstituciju

Izvučite cijeli sadržaj bočice s otapalom u štrcaljku koja će se koristiti za rekonstituciju i injekciju. Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Nježno protresite kako bi se sadržaj dobro promiješao. Rekonstituirano cjepivo ne smije se upotrijebiti ako primijetite da sadrži čestice ili da se izgled otapala, praška ili rekonstituiranog cjepiva razlikuje od gore opisanog.

Izvučite cijeli sadržaj rekonstituiranog cjepiva iz bočice u istu štrcaljku i injicirajte cijeli volumen.

Ako su priložene dvije igle: jednu iglu upotrijebite za rekonstituciju cjepiva, a drugu za primjenu cjepiva osobi koja će se cijepiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. svibnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

živi, atenuirani virus morbila¹, soj Enders Edmonstonne manje od 1×10^3 CCID₅₀*
živi, atenuirani virus parotitisa¹, soj Jeryl Lynn™ [Razina B].....ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*
živi, atenuirani virus rubele², soj Wistar RA 27/3ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

¹ proizveden na stanicama pilećih embrija.

² proizveden na WI-38 ljudskim diploidnim fibroblastima pluća.

Cjepivo može sadržavati rekombinantni ljudski albumin (rHA) u tragovima.
Ovo cjepivo sadrži neomicin u tragovima. Vidjeti dio 4.3.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovo cjepivo sadrži 14,5 mg sorbitola. Vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Prije rekonstitucije, prašak je svijetložuti kompaktni kristalični kolačić, a otapalo je bistra bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

M-M-RVAXPRO je indiciran za istodobno cijepljenje protiv morbila, parotitisa i rubele u osoba u dobi od 12 mjeseci nadalje (vidjeti dio 4.2).

U posebnim okolnostima M-M-RVAXPRO se može primijeniti dojenčadi u dobi od 9 mjeseci nadalje (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za primjenu tijekom epidemije morbila, ili postekspozicijsko cijepljenje ili za primjenu u osoba starijih od 9 mjeseci koje prethodno nisu bile cijepljene, a koje su u kontaktu sa ženama u kojih postoji vjerojatnost da su trudne, te u osoba podložnih zarazi parotitisom i rubelom, vidjeti dio 5.1.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 mjeseci i stariji:

Osobe od 12 mjeseci starosti nadalje trebaju primiti jednu dozu cjepiva na odabrani datum. Druga se doza može primijeniti najmanje 4 tjedna nakon prve doze u skladu sa službenim preporukama. Druga

je doza namijenjena pojedincima koji iz bilo kojeg razloga nisu imali odgovor na prvu dozu.

Dojenčad u dobi od 9 do 12 mjeseci:

Podaci o imunogenosti i sigurnosti pokazuju da se M-M-RVAXPRO može primjenjivati u dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci, u skladu sa službenim preporukama ili kad se rana zaštita smatra neophodnom (npr. u dječjem vrtiću, u vrijeme epidemije ili putovanja u područja s visokom prevalencijom morbila). Tu dojenčad je potrebno docjepljivati u dobi od 12 do 15 mjeseci. Dodatna doza cjepiva koje sadrži morbile treba se razmotriti u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Dojenčad mlađa od 9 mjeseci:

Trenutno nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene cjepiva M-M-RVAXPRO u djece mlađe od 9 mjeseci.

Način primjene

Cjepivo se injicira intramuskularno (i.m.) ili supkutano (s.c.).

Najpogodnija mjesta za primjenu injekcije su anterolateralno područje bedra u mlađe djece i deltoidno područje u starije djece, adolescenata i odraslih.

Cjepivo se mora primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka, te za upute o rekonstituciji cjepiva prije primjene, vidjeti dio 6.6.

NE INJICIRATI INTRAVASKULARNO.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koje cjepivo protiv morbila, parotitisa ili rubele ili neku od pomoćnih tvari, uključujući neomicin (vidjeti dijelove 2, 4.4 i 6.1).

Trudnoća. Osim toga, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon cijepjenja (vidjeti dio 4.6).

Cijepjenje se mora odgoditi za vrijeme trajanja bilo koje bolesti s vrućicom $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Aktivna neliječena tuberkuloza. U djece koja se liječe protiv tuberkuloze nije zamijećena egzacerbacija bolesti nakon cijepjenja cjepivom sa živim virusom morbila. Do sada nisu prijavljena ispitivanja utjecaja cjepiva protiv morbila u djece s neliječenom tuberkulozom.

Krvne diskrazije, leukemija, limfomi bilo koje vrste ili druge maligne neoplazme koje zahvaćaju krvotvorni i limfni sustav.

Aktualna imunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-RVAXPRO nije kontraindiciran u osoba koje se liječe topikalnim kortikosteroidima ili niskim dozama kortikosteroida za parenteralnu primjenu (npr. u profilaksi astme ili nadomjesnoj terapiji).

Teška humoralna ili stanična (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr. teška kombinirana imunodeficijencija, agamaglobulinemija i AIDS ili simptomatska HIV-infekcija ili dobno specifični postotak CD4+ T limfocita u djece mlađe od 12 mjeseci: CD4+ $<25\%$; u djece između 12 i 35 mjeseci: CD4+ $<20\%$; u djece između 36 i 59 mjeseci: CD4+ $<15\%$ (vidjeti dio 4.4).

U teško imunokompromitiranih pojedinaca nehotično cijepjenih cjepivom koje sadrži virus morbila prijavljen je encefalitis s inkluzijskim tjelešcima, pneumonitis i smrtni ishod kao izravna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz cjepiva.

Prirođena ili nasljedna imunodeficijencija u obiteljskoj anamnezi, osim ako se ne dokaže da je potencijalni primatelj cjepiva imunološki kompetentan.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i sa svim injekcijskim cjepivima, uvijek je potrebno osigurati odgovarajući medicinski tretman i nadzor cijepljene osobe, jer u rijetkim slučajevima nakon primjene cjepiva može nastupiti anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.8).

Odrasli i adolescenti s alergijama u anamnezi mogu imati povišen rizik od anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije. Preporučuje se pažljivo pratiti takve osobe nakon cijepljenja, kako bi se prepoznali rani znakovi tih reakcija.

Budući da se živa cjepiva protiv morbila i parotitisa proizvode u kulturi stanica pilećih embrija, osobe koje su imale anafilaktičnu, anafilaktoidnu ili drugu akutnu reakciju (npr. urtikariju, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenziju ili šok) nakon konzumacije jaja, mogu imati povećan rizik od reakcija preosjetljivosti ranog tipa. Pri razmatranju cijepljenja u takvim slučajevima mora se pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi.

Posebna pozornost potrebna je pri primjeni M-M-RVAXPRO u osoba s konvulzijama u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ili s ozljedama mozga u osobnoj anamnezi. Liječnik treba voditi brigu o mogućem porastu temperature koji se može javiti nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.8).

Dojenčad u dobi od 9 do 12 mjeseci cijepljena cjepivom protiv morbila u vrijeme epidemije ili zbog nekog drugog razloga možda neće imati odgovor na cjepivo zbog prisutnosti cirkulirajućih majčinih antitijela i/ili zbog nezrelosti imunološkog sustava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo sadrži 14,5 mg sorbitola kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne bi trebali primiti ovo cjepivo.

Trombocitopenija

Ovo cjepivo se zbog mogućeg krvarenja mora primijeniti supkutano u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer se u takvih bolesnika nakon intramuskularne primjene može javiti krvarenje. Osobe s trombocitopenijom mogu razviti teži stupanj trombocitopenije nakon cijepljenja. Osim toga, osobe u kojih se razvila trombocitopenija pri primjeni prve doze cjepiva M-M-RVAXPRO (ili cjepiva s nekom od njegovih komponenata) mogu razviti trombocitopeniju na ponovljenu dozu. Kako bi se utvrdilo je li potrebno dati dodatne doze cjepiva, može se procijeniti serološki status. Pri razmatranju cijepljenja u takvim slučajevima, mora se pažljivo procijeniti omjer mogućeg rizika i koristi (vidjeti dio 4.8).

Ostalo

Cijepljenje se može uzeti u obzir u bolesnika s određenim imunodeficijencijama kod kojih su koristi veće od rizika (asimptomatski bolesnici s HIV-om, deficijencije podklase IgG, prirođena neutropenija, kronična granulomatozna bolest i bolesti deficijencije komplementa).

Imunokompromitirani bolesnici koji nemaju kontraindikacije za cijepljenje ovim cjepivom (vidjeti dio 4.3) možda neće tako dobro odgovoriti kao imunokompetentni bolesnici, stoga neki od ovih bolesnika mogu dobiti ospice, zaušnjake ili rubeolu u slučaju kontakta, usprkos primjerenoj primjeni cjepiva. Ove je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati zbog znakova ospica, zaušnjaka i rubeole.

Cijepljenje s M-M-RVAXPRO cjepivom ne mora rezultirati zaštitom od bolesti u svih cijepljenih osoba.

Prijenos

Izlučivanje malih količina živog atenuiranog virusa rubele iz nosa ili grla bilo je prisutno u većine osjetljivih osoba 7 do 28 dana nakon cijepljenja. Nije dokazano da se takav virus može prenijeti na osobe podložne zarazi koje su u kontaktu sa cijepljenim osobama. Zbog toga se prijenos putem bliskog

osobnog kontakta ne smatra značajnim rizikom, premda je prihvaćen kao teoretska mogućnost. Međutim, zabilježen je prijenos virusa rubele iz cjepiva putem majčinog mlijeka na dojenčad, ali bez znakova kliničke bolesti (vidjeti dio 4.6).

Nije bio prijavljen prijenos jače atenuiranog soja Enders Edmonston virusa morbila ili soja Jeryl Lynn™ virusa parotitisa sa cijepljene osobe na osobe podložne zarazi.

Utjecaj na laboratorijske pretrage: vidjeti dio 4.5.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imunoglobulin

Imunoglobulini (IG) se ne smiju davati istodobno s cjepivom M-M-RVAXPRO.

Istodobna primjena imunoglobulina s cjepivom M-M-RVAXPRO može utjecati na očekivani imunološki odgovor. Cijepljenje se mora odgoditi najmanje 3 mjeseca nakon transfuzije krvi ili plazme ili primjene humanog serumskog imunoglobulina.

Primjena krvnih pripravaka koji sadrže protutijela na morbile, parotitis ili rubelu, uključujući pripravke imunoglobulina, mora se izbjegavati tijekom mjesec dana nakon cijepljenja dozom M-M-RVAXPRO, osim ako se to ne smatra neophodnim.

Laboratorijske pretrage

Prijavljeno je da pojedinačno primijenjena cjepiva sa živim atenuiranim virusima morbila, parotitisa i rubele mogu privremeno potisnuti osjetljivost kože na tuberkulin. Stoga je tuberkulinski test, ako ga se mora raditi, potrebno napraviti prije cijepljenja, istodobno s cijepljenjem ili 4 do 6 tjedana nakon cijepljenja cjepivom M-M-RVAXPRO.

Primjena s drugim cjepivima

Do danas nisu provedena posebna ispitivanja istodobne primjene M-M-RVAXPRO i drugih cjepiva. Međutim, kako se pokazalo da M-M-RVAXPRO ima sigurnosni i imunogeni profil sličan prethodnom kombiniranom cjepivu protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., može se uzeti u obzir iskustvo s tim cjepivom.

Objavljeni klinički podaci podupiru istodobnu primjenu prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. s drugim dječjim cjepivima, uključujući DTaP (ili DTwP), IPV (ili OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tipa b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tipa b s cjepivom protiv hepatitisa B) i VAR (vodene kozice). M-M-RVAXPRO treba davati istodobno u različita mjesta primjene ili jedan mjesec prije ili poslije primjene drugih živih virusnih cjepiva.

Na temelju kliničkih ispitivanja s kvadrivalentnim cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i vodenih kozica i prethodnim kombiniranim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., M-M-RVAXPRO se može davati istodobno (ali u različita mjesta primjene) s cjepivom Prevenar i/ili cjepivom protiv hepatitisa A. Ta su klinička ispitivanja pokazala da imunološki odgovor nije bio izmijenjen i da su cjepiva imala sličan opći sigurnosni profil.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trudnice se ne smiju cijepiti cjepivom M-M-RVAXPRO.

Nisu provedena ispitivanja primjene cjepiva M-M-RVAXPRO u trudnica. Nije poznato može li M-M-RVAXPRO prouzročiti oštećenja fetusa kad se primjenjuje u trudnica i može li utjecati na reproduktivnu sposobnost.

Međutim, kad se trudnicama davalo cjepivo protiv ospica ili zaušnjaka nije bilo zabilježeno oštećenje fetusa. Iako se ne može isključiti teoretski rizik, nije prijavljen nijedan slučaj sindroma kongenitalne rubeole na više od 3500 žena podložnih zarazi koje su, ne znajući da su u ranoj fazi trudnoće, bile cijepljene cjepivom koje je sadržavalo rubelu. Stoga, nehotično cijepljenje trudnica koje još ne znaju da su trudne cjepivima koja sadrže morbile, parotitis ili rubelu ne bi trebalo biti razlog za prekid trudnoće.

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

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da rodilje koje doje, a koje su cijepljene živim atenuiranim cjepivom protiv rubele, mogu izlučivati virus u mlijeko i tako ga prenijeti na dojenče. Niti jedno dojenče sa serološkim dokazom rubele infekcije nije imalo simptomatsku bolest. Nije poznato izlučuju li se virusi morbila ili parotitisa u majčinu mlijeku, pa je stoga potreban oprez kad se M-M-RVAXPRO primjenjuje u dojlja.

Plodnost

M-M-RVAXPRO nije procjenjivan u ispitivanjima plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja cjepiva na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Očekuje se da M-M-RVAXPRO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima M-M-RVAXPRO je bio primijenjen u 1965 djece (vidjeti dio 5.1), a opći sigurnosni profil mogao se usporediti s prethodnim kombiniranim cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc.

U jednom je kliničkom ispitivanju 752 djece primilo M-M-RVAXPRO intramuskularno ili supkutano. Oba puta primjene imala su usporediv opći sigurnosni profil, premda su reakcije na mjestu primjene bile manje česte u skupini cijepljenoj i.m. (15,8%) nego u skupini cijepljenoj s.c. (25,8%).

Sve nuspojave su se procjenjivale u 1940 djece. U neke su djece nakon cijepljenja cjepivom M-M-RVAXPRO bile primijećene sljedeće nuspojave povezane s cjepivom, sažete u dijelu b (isključujući izolirane prijave čija je učestalost bila <0,2%).

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

Osim toga, druge nuspojave prijavljene nakon stavljanja cjepiva M-M-RVAXPRO u promet i/ili tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet prethodnih monovalentnih i kombiniranih cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc., bez obzira na njihovu uzročno-posljedičnu povezanost ili učestalost navedene su u dijelu b. Kada se učestalost ovih štetnih događaja ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ista je klasificirana kao "nepoznata". Ti su podaci prijavljeni iz primjene više od 400 milijuna doza u cijelom svijetu.

Najčešće nuspojave prijavljene nakon primjene cjepiva M-M-RVAXPRO bile su: vrućica (38,5°C ili viša); reakcije na mjestu injekcije uključujući bol, oticanje i eritem.

b. Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja, definiranoj kao: [vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Nuspojave	Učestalost
<i>Infekcije i infestacije</i>	
nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih puteva ili virusne infekcije	manje često
aseptički meningitis [†] , atipični oblik morbila, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozirajući panencefalitis [†]	nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	nepoznato
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
anafilaktoidna reakcija, anafilaksija i slične pojave poput angioneurotskog edema, edema lica i perifernih edema	nepoznato
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
plač	manje često
razdražljivost	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
afebrilne konvulzije ili napadaji, ataksija, omaglice, encefalitis [†] , encefalopatija [†] , febrilne konvulzije (u djece), Guillain-Barreov sindrom, glavobolja, encefalitis s inkluzijskim tjelešcima nakon morbila (vidjeti dio 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>	
konjuktivitis, retinitis	nepoznato
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
senzorička gluhoća	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	
rinoreja	manje često
bronhospazam, kašalj, upala pluća, pneumonitis (vidjeti dio 4.3), grlobolja	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
proljevi ili povraćanje	manje često
mučnina	nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
morbiliformni osip ili drugi oblici osipa	često
urtikarija	manje često
panikulitis, pruritus, purpura, induracije kože, Stevens-Johnsonov sindrom	nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
artritis [†] i/ili artralgijski [†] (obično prolazna i rijetko kronična), mialgija	nepoznato
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrućica (38,5°C ili viša), eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije i oticanje na mjestu injekcije	vrlo često
podljevi na mjestu injekcije	često
osip na mjestu injekcije	manje često
kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mjestu injekcije, opća slabost, papilitis, periferni edemi, oticanje, osjetljivost na dodir, vezikule na mjestu injekcije, oticanje i žarenje na mjestu injekcije	nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
vaskulitis	nepoznato

[†] vidjeti dio c

c. Opis odabranih nuspojava

Aseptički meningitis

Prijavljeni su slučajevi aseptičkog meningitisa nakon cijepljenja protiv morbila, parotitisa i rubele. Premda se pokazalo da postoji uzročno-posljedični odnos između aseptičkog meningitisa i drugih sojeva cjepiva protiv parotitisa, nema dokaza koji bi povezivali aseptički meningitis s cjepivom protiv parotitisa koje sadrži soj Jeryl Lynn™.

Encefalitis i encefalopatija

U teško imunokompromitiranih osoba koje su nehotečno bile cijepljene cjepivom koje sadrži virus morbila zabilježeni su encefalitis s inkluzijskim tjelešcima nakon morbila, pneumonitis i smrtni ishod kao izravna posljedica diseminirane infekcije virusom morbila iz cjepiva (vidjeti dio 4.3); također su zabilježeni diseminirani parotitis i infekcija virusom rubele iz cjepiva.

Subakutni sklerozirajući panencefalitis

Nema dokaza da cjepivo protiv morbila može prouzročiti SSPE. Prijavljeni su slučajevi SSPE u djece koja nisu imala u anamnezi infekciju divljim tipom virusa morbila, ali su primila cjepivo protiv morbila. Neki od tih slučajeva mogli su biti posljedica neprepoznatih ospica u prvoj godini života ili cijepljenja protiv morbila. Rezultati retrospektivnog kliničkog ispitivanja provedenog u Američkim Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (US Centers for Disease Control and Prevention), ukazuju na to da je cjepivo protiv morbila općenito štitilo protiv SSPE jer je spriječilo morbile, kojima je svojstven rizik od SSPE.

Artralgija i/ili artritis

Artralgija i/ili artritis (obično prolazni i rijetko kronični) i polineuritis znakovi su infekcije divljim virusom rubele i razlikuju se po učestalosti i težini ovisno o dobi i spolu, s time da su najčešće i najteže u odraslih žena, a najrjeđe i najlakše u pretpubertetske djece. U djece su nakon cijepljenja reakcije u zglobovima općenito manje česte (0-3%) i kratkotrajne. U žena su stope incidencije artritisa i artralgijske općenito više od onih u djece (12-20%), a reakcije su izraženije i dugotrajnije. Simptomi mogu trajati i mjesecima, a u rijetkim prilikama i godinama. U adolescentica je incidencija reakcija u sredini, između one u djece i one u žena. Čak i u starijih žena (u dobi od 35-45 godina) te se reakcije općenito dobro podnose i rijetko ometaju uobičajene aktivnosti.

Kronični artritis

Kronični artritis je bio povezan sa zarazom divljim tipom virusa rubele i povezuje se s perzistentnim virusom i/ili virusnim antigenom koji se može izolirati iz tkiva. Samo su u rijetkim slučajevima cijepljene osobe razvile kronične simptome zglobova.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Rijetko je prijavljena primjena doza cjepiva M-M-RVAXPRO koje su bile više od preporučenih, a profil nuspojava bio je usporediv s onim zapaženim pri primjeni preporučene doze M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: virusno cjepivo, ATK oznaka: J07BD52

Procjena imunogenosti i kliničke djelotvornosti

Usporedno kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 1279 osoba cijepljenih s M-M-RVAXPRO ili

prethodnim kombiniranim (proizvedenim s humanim serumskim albuminom) cjepivom protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. pokazalo je da ta dva cjepiva imaju sličnu imunogenost i sigurnost primjene.

Klinička ispitivanja u 284 trostruko seronegativne djece u dobi od 11 mjeseci do 7 godina pokazala su da je prethodno kombinirano cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. visoko imunogeno i da se općenito dobro podnosi. U tim je kliničkim ispitivanjima jedna injekcija cjepiva protiv morbila izazvala proizvodnju protutijela inhibicije hemaglutinacije (IH) u 95% osoba, proizvodnju neutralizirajućih protutijela na parotitis u 96%, a proizvodnju protutijela IH na rubelu u 99% osoba podložnih infekciji.

Procjena imunogenosti u djece u dobi od 9 do 12 mjeseci u vrijeme primanja prve doze cjepiva
Provedeno je kliničko ispitivanje s kvadrivalentnim cjepivom protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele proizvođača Merck & Co. Inc. Cjepivo je primjenjivano u dvije doze s tim da je razmak između doza bio 3 mjeseca. U ispitivanju je sudjelovalo 1620 zdravih ispitanika koji su u vrijeme primanja prve doze cjepiva bili u dobi od 9 do 12 mjeseci. Profil sigurnosti primjene nakon primjene 1. i 2. doze cjepiva bio je općenito usporediv za kohorte svih dobnih skupina.

U analizi cjelokupnih podataka (cijepljene osobe bez obzira na njihov titar antitijela na početku), visoka stopa seroprotekcije od >99% je postignuta za parotitis i rubelu nakon 2. doze cjepiva, bez obzira na dob cjepljenika prilikom primanja prve doze cjepiva. Nakon primjene 2. doze, stopa seroprotekcije protiv morbila bila je 98,1% kada je prva doza cjepiva primijenjena u dobi od 11 mjeseci; u odnosu na 98,9% kada je prva doza cjepiva primijenjena u dobi od 12 mjeseci (neinferiornost kao cilj ispitivanja je dokazana). Nakon primjene dvije doze, stopa seroprotekcije protiv morbila bila je 94,6% kada je prva doza primijenjena u dobi od 9 mjeseci, u odnosu na 98,9% kada je prva doza primijenjena u dobi od 12 mjeseci (neinferiornost kao cilj ispitivanja nije dokazana).

Stope seroprotekcije za virus morbila, parotitisa i rubele u analizi cjelokupnih podataka prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1: stopa seroprotekcije za virus morbila, parotitisa i rubele 6 tjedana nakon primjene 1. doze i 6 tjedana nakon 2. doze kvadrivalentnog cjepiva protiv morbila, parotitisa, rubele i varičela proizvođača Merck & Co., Inc. – analiza cjelokupnih podataka

Valencija (razina seroprotekcije)	Vremenska točka	1. doza u dobi od 9 mjeseci / 2. doza u dobi od 12 mjeseci N = 527	1. doza u dozi od 11 mjeseci / 2. doza u dobi od 14 mjeseci N = 480	1. doza u dobi od 12 mjeseci / 2. doza u dobi od 15 mjeseci N = 466
		stopa seroprotekcije [95% CI]	stopa seroprotekcije [95% CI]	stopa seroprotekcije [95% CI]
Morbili (titar ≥ 255 mIU/ml)	Nakon 1. doze	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Nakon 2. doze	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotitis (titar ≥ 10 ELISA Ab jedinice/ml)	Nakon 1. doze	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Nakon 2. doze	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubela (titar ≥ 10 IU/ml)	Nakon 1. doze	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Nakon 2. doze	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Nakon primjene druge doze srednji geometrijski titar (engl. *geometric mean titre*, GMT) protiv morbila i rubele bio je usporediv u svim dobnim kategorijama, dok je GMT protiv morbila bio niži u

osoba koje su primile prvu dozu cjepiva u dobi od 9 mjeseci u odnosu na one koji su primili prvu dozu cjepiva u dobi od 11 ili 12 mjeseci.

Usporedno ispitivanje u 752 ispitanika koji su primili M-M-RVAXPRO intramuskularnim ili supkutanim putem, pokazalo je sličan profil imunogenosti u oba puta primjene.

Djelotvornost sastavnih cjepiva prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. bila je utvrđena u nizu dvostruko slijepih kontroliranih terenskih ispitivanja, koja su pokazala visok stupanj zaštitne djelotvornosti koju su pružala pojedinačna cjepiva. Ta su ispitivanja također utvrdila da se serokonverzija kao odgovor na cijepljenje protiv morbila, parotitisa i rubele podudarala sa zaštitom od ovih bolesti.

Postekspozicijsko cijepljenje

Cijepljenje osoba izloženih divljem tipu virusa morbila može pružiti djelomičnu zaštitu ako se cjepivo primijeni u roku od 72 sata nakon izlaganja. Međutim, ako se cjepivo primijeni nekoliko dana prije izlaganja, može se pružiti znatna zaštita. Nema uvjerljivih dokaza da cijepljenje može pružiti zaštitu osobama koje su nedavno bile izložene divljem tipu virusa parotitisa ili rubele.

Učinkovitost

Više od 400 milijuna doza prethodnog kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc. distribuirano je širom svijeta (od 1978. do 2003.). Široka primjena dvije doze prema kalendaru cijepljenja u Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama poput Finske i Švedske dovela je do >99% smanjenja incidencije svake od te 3 ciljane bolesti.

Adolescentice i odrasle žene koje nisu trudne

Cijepljenje živim atenuiranim cjepivom protiv rubele infekciji podložnih adolescentica i žena reproduktivne dobi koje nisu trudne indicirano je ako se primjenjuju određene mjere opreza (vidjeti dio 4.4 i 4.6). Cijepljenje djevojaka podložnih infekciji rubelom nakon puberteta pruža individualnu zaštitu od rubele kasnije tijekom trudnoće, čime se sprječava i infekcija fetusa i posljedične prirodene malformacije uzrokovane rubelom.

Prethodno necijepljene osobe starije od 9 mjeseci koje su u dodiru s trudnicama podložnim infekciji trebale bi primiti cjepivo koje sadrži atenuirani virus rubele (kao što je M-M-RVAXPRO ili monovalentno cjepivo protiv rubele) kako bi se smanjio rizik od izlaganja trudnica rubeli.

Osobe koje su vjerojatno podložne infekciji parotitisom i rubelom

M-M-RVAXPRO cjepivo je poželjno za cijepljenje osoba koje su vjerojatno podložne infekciji parotitisom i rubelom. Osobe koje je potrebno cijepiti protiv morbila mogu primiti M-M-RVAXPRO bez obzira na njihov imunološki status obzirom na parotitis ili rubelu, ako monovalentno cjepivo protiv morbila nije dostupno.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

sorbitol

natrijev fosfat

kalijev fosfat
saharoza
hidrolizirana želatina
podloga 199 s Hanksovim solima
Eagleova minimalna osnovna podloga (MEM)
natrijev L-glutamat
neomicin
fenolno crvenilo
natrijev hidrogenkarbonat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije, cjepivo se mora odmah primijeniti; međutim, dokazana stabilnost rekonstituiranog cjepiva u primjeni je 8 sati kada se čuva na hladnom pri temperaturi od 2°C – 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo) s čepom (butil guma) i otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo) s pričvršćenom iglom i čepom klipa (klorobutil guma) i zaštitom za iglu (prirodna guma) u pakiranju od 1 ili 10.

Prašak u bočici (staklo) s čepom (butil guma) i otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo) i čepom klipa (klorobutil guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadien guma), bez igle u pakiranju od 1, 10 ili 20.

Prašak u bočici (staklo) s čepom (butil guma) i otapalo u napunjenoj štrcaljki (staklo) i čepom klipa (klorobutil guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadien guma), s jednom ili dvije nepričvršćene igle u pakiranju od 1, 10 ili 20.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za rekonstituciju koristite priloženo otapalo. Otapalo je bistra bezbojna tekućina. Prije nego što se pomiješa s otapalom, prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić. Potpuno rekonstituirano cjepivo je bistra žuta tekućina.

Važno je da se za svaku osobu koja se cijepi koristi posebna sterilna štrcaljka i igla, kako bi se spriječio prijenos infektivnih čestica s jedne osobe na drugu.

Upute za rekonstituciju

Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Nježno protresite kako bi se sadržaj dobro promiješao.

Rekonstituirano cjepivo ne smije se upotrijebiti ako primijetite da sadrži čestice ili da se izgled otapala, praška ili rekonstituiranog cjepiva razlikuje od gore opisanog.

Izvučite cijeli sadržaj rekonstituiranog cjepiva iz bočice u istu štrcaljku i injicirajte cijeli volumen.

Ako su priložene dvije igle: jednu iglu upotrijebite za rekonstituciju cjepiva, a drugu za primjenu cjepiva osobi koja će se cijepiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. svibnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. svibnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratoriji ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

•

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

M-M-RVAXPRO - Prašak u bočici i otapalo u bočici-Pakiranje od 1, 10

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila, soj Enders Edmonston

ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

živi, atenuirani virus parotitisa, soj Jeryl Lynn™ [Razina B]

ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*

živi, atenuirani virus rubele, soj Wistar RA 27/3

ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

1 jednodozna bočica (prašak) + 1 bočica (otapalo).

10 jednodoznih bočica (prašak) + 10 bočica (otapalo).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić ili potkožno.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, cjepivo se mora primijeniti odmah ili unutar 8 sati ukoliko se čuva u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/337/001 – pakiranje od 1

EU/1/06/337/002 – pakiranje od 10

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak za suspenziju za injekciju

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.m. ili s.c. primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

MSD VACCINS

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za M-M-RVAXPRO

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

MSD VACCINS

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

M-M-RVAXPRO - Prašak u bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom - Pakiranje od 1, 10

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila, soj Enders Edmonston	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus parotitisa, soj Jeryl Lynn™ [Razina B]	ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus rubele, soj Wistar RA 27/3	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *

*infektivna doza za 50% kulture stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 jednodozna bočica (prašak) + 1 napunjena štrcaljka (otapalo) s iglom.
10 jednodoznih bočica (prašak) + 10 napunjenih štrcaljki (otapalo) s iglom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić ili potkožno.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, cjepivo se mora primijeniti odmah ili unutar 8 sati ukoliko se čuva u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/337/003 – pakiranje od 1

EU/1/06/337/004 – pakiranje od 10

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

M-M-RVAXPRO - Prašak u bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki bez igle -Pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila, soj Enders Edmonston	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus parotitisa, soj Jeryl Lynn™ [Razina B]	ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus rubele, soj Wistar RA 27/3	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *

*infektivna doza za 50% kulture stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 jednodozna bočica (prašak) + 1 napunjena štrcaljka (otapalo) bez igle.
10 jednodoznih bočica (prašak) + 10 napunjenih štrcaljki (otapalo) bez igle.
20 jednodoznih bočica (prašak) + 20 napunjenih štrcaljki (otapalo) bez igle.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić ili potkožno.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, cjepivo se mora primijeniti odmah ili unutar 8 sati ukoliko se čuva u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/337/005 – pakiranje od 1
EU/1/06/337/006 – pakiranje od 10
EU/1/06/337/007 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

M-M-RVAXPRO - Prašak u bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki s jednom iglom koja nije pričvršćena na štrcaljku -Pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila, soj Enders Edmonston

ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

živi, atenuirani virus parotitisa, soj Jeryl Lynn™ [Razina B]

ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*

živi, atenuirani virus rubele, soj Wistar RA 27/3

ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 jednodozna bočica (prašak) + 1 napunjena štrcaljka (otapalo) + 1 igla.

10 jednodoznih bočica (prašak) + 10 napunjenih štrcaljki (otapalo) + 10 igala.

20 jednodoznih bočica (prašak) + 20 napunjenih štrcaljki (otapalo) + 20 igala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić ili potkožno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, cjepivo se mora primijeniti odmah ili unutar 8 sati ukoliko se čuva u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/337/008 – pakiranje od 1
EU/1/06/337/009 – pakiranje od 10
EU/1/06/337/010 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

M-M-RVAXPRO - Prašak u bočici i otapalo u napunjenoj štrcaljki s dvije igle koje nisu pričvršćene na štrcaljku -Pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon pripreme, 1 doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila, soj Enders Edmonston	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus parotitisa, soj Jeryl Lynn™ [Razina B]	ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
živi, atenuirani virus rubele, soj Wistar RA 27/3	ne manje od 1×10^3 CCID ₅₀ *

*infektivna doza za 50% kulture stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovom solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 jednodozna bočica (prašak) + 1 napunjena štrcaljka (otapalo) + 2 igle.
10 jednodoznih bočica (prašak) + 10 napunjenih štrcaljki (otapalo) + 20 igala.
20 jednodoznih bočica (prašak) + 20 napunjenih štrcaljki (otapalo) + 40 igala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u mišić ili potkožno.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme, cjepivo se mora primijeniti odmah ili unutar 8 sati ukoliko se čuva u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/337/011 – pakiranje od 1
EU/1/06/337/012 – pakiranje od 10
EU/1/06/337/013 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

M-M-RVAXPRO prašak za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.m. ili s.c. primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

MSD VACCINS

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S OTAPALOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za M-M-RVAXPRO

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

MSD VACCINS

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

M-M-RVAXPRO

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je M-M-RVAXPRO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite M-M-RVAXPRO
3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati M-M-RVAXPRO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je M-M-RVAXPRO i za što se koristi

M-M-RVAXPRO je cjepivo koje sadrži oslabljene viruse morbila (ospica), parotitisa (zaušnjaka) i rubele (crljenca). Nakon cijepljenja, imunološki sustav (prirodna obrana tijela) počne proizvoditi protutijela na viruse morbila, parotitisa i rubele. Ta protutijela pomažu u zaštiti od zaraza uzrokovanih tim virusima.

M-M-RVAXPRO se daje kako bi pomoglo zaštititi Vas ili Vaše dijete od morbila, parotitisa i rubele. Cjepivo se može primijeniti osobama od 12 mjeseci starosti nadalje.

U posebnim okolnostima M-M-RVAXPRO se može primijeniti u dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci.

M-M-RVAXPRO se također može primijeniti i tijekom epidemija morbila ili nakon izlaganja virusu ili za primjenu u osoba starijih od 9 mjeseci koje do sada nisu bile cijepljene a koje su u kontaktu sa ženama u kojih postoji vjerojatnost da su trudne, te u osoba podložnih zarazi parotitisom i rubelom.

Premda M-M-RVAXPRO sadrži žive viruse, oni su preslabi da bi izazvali morbile, parotitis ili rubelu u zdravih osoba.

2. Što morate znati prije nego što primite M-M-RVAXPRO

Nemojte primjenjivati M-M-RVAXPRO:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na bilo koji sastojak ovog cjepiva (uključujući neomicin ili neki drugi sastojak naveden u dijelu 6.)
- ako ste Vi ili Vaše dijete trudni (osim toga, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon cijepljenja; pogledajte dio Trudnoća)
- ako Vi ili Vaše dijete imate bolest praćenu vrućicom iznad 38,5°C; međutim, malo povišena tjelesna temperatura sama po sebi nije razlog za odgađanje cijepljenja
- ako Vi ili Vaše dijete bolujete od aktivne neliječene tuberkuloze
- ako Vi ili Vaše dijete imate poremećaj krvi ili neku vrstu raka koji zahvaća imunološki sustav
- ako Vi ili Vaše dijete primite ili uzimate lijekove koji mogu oslabiti imunološki sustav (osim terapije niskim dozama kortikosteroida za liječenje astme ili zamjensko liječenje)
- ako Vi ili Vaše dijete imate oslabljeni imunološki sustav zbog bolesti (uključujući AIDS)

- ako Vi ili Vaše dijete u obiteljskoj povijesti bolesti imate prirodenu ili nasljednu imunodeficijenciju (oslabljenu prirodnu obranu tijela), osim ako se ne pokaže da ste Vi ili Vaše dijete imunološki kompetentni (imate odgovarajuću prirodnu obranu tijela).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite M-M-RVAXPRO ako ste imali nešto od navedenog:

- ako Vi ili Vaše dijete imate alergijsku reakciju na jaja ili hranu koja sadrži jaja
- ako Vi ili Vaše dijete imate u osobnoj ili obiteljskoj povijesti bolesti alergije ili konvulzije (napadaje)
- ako ste Vi ili Vaše dijete imali nuspojavu nakon cijepljenja cjepivom protiv morbila, parotitisa ili rubele (kao zasebnih cjepiva ili kombiniranog cjepiva, kao što je cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele koje proizvodi tvrtka Merck & Co., Inc., ili M-M-RVAXPRO) koja je uključivala sklonost nastanku modrica ili krvarenju koje je trajalo dulje nego uobičajeno
- ako ste Vi ili Vaše dijete zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV), ali nemate simptome HIV bolesti. Takva osoba mora biti pod odgovarajućim nadzorom zbog mogućeg razvoja morbila, parotitisa i rubele, jer kod nje cijepljenje može biti manje djelotvorno nego u nezaraženih osoba (pogledajte dio **Nemojte primjenjivati M-M-RVAXPRO**).

Kao ni druga cjepiva, ni M-M-RVAXPRO možda neće potpuno zaštititi sve cijepljene osobe. Također, ako je osoba koja će se cijepiti već bila izložena virusu morbila, parotitisa ili rubele, ali se još nije razboljela, M-M-RVAXPRO možda neće spriječiti pojavu bolesti.

M-M-RVAXPRO se može dati osobama koje su bile u nedavnom doticaju (u prethodna 3 dana) s osobom oboljelom od morbila i mogu biti u fazi inkubacije bolesti. Međutim, u takvim slučajevima M-M-RVAXPRO neće uvijek moći spriječiti razvoj morbila.

Drugi lijekovi i M-M-RVAXPRO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove (ili primili druga cjepiva).

Liječnik može odgoditi cijepljenje za najmanje 3 mjeseca nakon transfuzije krvi ili plazme ili imunoglobulina (poznatih kao IG). Nakon cijepljenja M-M-RVAXPRO cjepivom, IG se ne smije primijeniti sljedećih mjesec dana, osim ako Vam liječnik ne kaže suprotno.

Ako će se raditi tuberkulinski test, mora se napraviti prije, u vrijeme ili 4-6 tjedana nakon cijepljenja s M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO se može primijeniti istodobno s cjepivom Prevenar i/ili cjepivom protiv hepatitisa A, ali na različito mjesto primjene (npr. u drugu ruku ili nogu).

M-M-RVAXPRO se može primijeniti s nekim standardnim dječjim cjepivima koja bi se prema rasporedu trebala primijeniti u otprilike isto vrijeme. Ukoliko se cjepiva ne smiju primijeniti istodobno, M-M-RVAXPRO se mora primijeniti mjesec dana prije ili nakon primjene drugih cjepiva.

Trudnoća i dojenje

M-M-RVAXPRO se ne smije primijeniti trudnicama. Žene reproduktivne dobi moraju primijeniti odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegle trudnoću tijekom razdoblja od 1 mjeseca nakon cijepljenja ili prema preporuci liječnika.

Žene koje doje ili namjeravaju dojiti moraju o tome obavijestiti liječnika. Liječnik će odlučiti smiju li u tom slučaju primiti M-M-RVAXPRO.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema podataka koji ukazuju da M-M-RVAXPRO utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

M-M-RVAXPRO sadrži sorbitol.

Ako Vam je liječnik rekao da Vi ili Vaše dijete imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO se mora primijeniti injekcijom u mišić ili potkožno, u vanjsku stranu natkoljenice ili u nadlakticu. Kod primjene u mišić, u mlađe se djece injekcija obično daje u natkoljenicu, dok se u starijih osoba prednost daje nadlaktici kao mjestu za davanje injekcije. M-M-RVAXPRO se ne smije injicirati izravno u krvnu žilu.

M-M-RVAXPRO se primjenjuje na sljedeći način:

Daje se jedna doza na odabrani datum uglavnom od 12 mjeseci starosti nadalje. U posebnim okolnostima, može se primijeniti od 9 mjeseci starosti. Daljnje doze se primjenjuju prema preporuci Vašeg liječnika. Razmak između 2 doze treba biti najmanje 4 tjedna.

Upute za pripremu namijenjene zdravstvenim radnicima nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave povezane su s primjenom M-M-RVAXPRO cjepiva:

Učestalost	Nuspojava
Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">vrućica (38,5°C ili viša)crvenilo na mjestu injekcije; bol na mjestu injekcije; oticanje na mjestu injekcije
Često (može se javiti u 1 do 10 na 100 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">osip (uključujući osip nalik na ospice)modrica na mjestu primjene injekcije
Manje često (može se javiti u 1 do 10 na 1000 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">začepljenost nosa; upala grla; infekcija gornjih dišnih puteva ili virusna infekcija; curenje nosaplačproljevanje, povraćanjekoprivnjačaosip na mjestu primjene injekcije
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*	<ul style="list-style-type: none">aseptički meningitis (vrućica, mučnina, povraćanje, glavobolja, ukočen vrat, i osjetljivost na svjetlo); oticanje testisa; infekcija srednjeg uha; upala žlijezda slinovnica; atipične ospice (opisane u osoba koje su primile cjepivo s mrtvim virusom ospica, većinom prije 1975.)otečeni limfni čvorovistvaranje modrica ili krvarenje više nego običnoteške alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, oticanje lica, lokalizirano oticanje i oticanje udovarazdražljivostnapadaji bez vrućice; napadaji s vrućicom u djece; nesiguran hod; omaglica; bolest koja uključuje upalu živčanog sustava (mozga i/ili

Učestalost	Nuspojava
	<p>leđne moždine)</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolest u kojoj se javlja mišićna slabost, promijenjen osjet, osjećaj trnjenja u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela (Guillain-Barréov sindrom) • glavobolja; nesvjestica; živčani poremećaj koji može uzrokovati slabost, osjećaj trnjenja ili obamrlost; smetnje očnog živca • iscjedak i svrbež u oku uz stvaranje krmelja (konjuktivitis) • upala mrežnice (u oku) s promjenama vida • gluhoća • kašalj; upala pluća sa ili bez vrućice • osjećaj bolesti (mučnina) • svrbež; upala potkožnog masnog tkiva; crvene ili ljubičaste, ravne, sitne točkice pod kožom; otvrdnuti izdignuti dijelovi kože; ozbiljna bolest s pojavom čireva ili mjehura na koži, ustima, očima i/ili genitalijama (Steven-Johnsonov sindrom) • bol i/ili oticanje zglobova (obično prolazni i rijetko kronični); bol u mišićima • kratkotrajni osjećaj pečenja i/ili bockanja na mjestu injekcije; pojava mjehurića i/ili koprivnjače na mjestu injekcije • opće loše osjećanje (malaksalost); oticanje; bolnost • upala krvnih žila

*Ove su nuspojave bile zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet i/ili u vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja primjene cjepiva M-M-RVAXPRO ili cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc ili s njihovim monovalentnim (pojedinačnim) komponentama.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: a navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati M-M-RVAXPRO

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se ne smije zamrzavati.

Nakon što se cjepivo pomiješa s priloženim otapalom, mora se primijeniti odmah ili čuvati u hladnjaku i primijeniti u roku od 8 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što M-M-RVAXPRO sadrži

Djelatne tvari su:

Nakon pripreme, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila¹, soj Enders Edmonstonne manje od 1×10^3 CCID₅₀*
živi, atenuirani virus parotitisa¹, soj Jeryl Lynn™ [Razina B].....ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*
živi, atenuirani virus rubele², soj Wistar RA 27/3 ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

¹ proizveden na stanicama pilećih embrija.

² proizveden na WI-38 ljudskim diploidnim fibroblastima pluća.

Drugi sastojci su:

Prašak:

sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo:

voda za injekcije

Kako M-M-RVAXPRO izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je prašak za suspenziju za injekciju u jednodoznoj bočici, koji se mora pomiješati s priloženim otapalom.

Otapalo je bistra i bezbojna tekućina. Prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić.

M-M-RVAXPRO je dostupan u pakiranjima od 1 ili 10. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francuska

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za rekonstituciju

Otapalo je bistra bezbojna tekućina. Prije nego što se pomiješa s otapalom, prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić. Potpuno rekonstituirano cjepivo je bistra žuta tekućina.

Nemojte primijeniti rekonstituirano cjepivo ako primijetite da sadrži čestice ili se izgled otapala, praška ili rekonstituiranog cjepiva razlikuje od gore opisanog.

Izvućite cijeli sadržaj boćice s otapalom u štrcaljku. Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u boćicu s praškom. Nježno protresite kako bi se sadržaj potpuno otopio. Izvućite cijeli sadržaj rekonstituiranog cjepiva iz boćice u istu štrcaljku i injicirajte cijeli volumen.

Ako su priložene dvije igle: jednu iglu upotrijebite za rekonstituciju cjepiva, a drugu za primjenu cjepiva osobi koja će se cijepiti.

Preporučuje se primijeniti cjepivo odmah nakon rekonstitucije ili pohraniti u hladnjak i primijeniti u roku od 8 sati kako bi se smanjila mogućnost gubitka djelotvornosti. Ako se rekonstituirano cjepivo ne primijeni u roku od 8 sati, treba ga ukloniti.

Ne zamrzavajte rekonstituirano cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Također vidjeti dio **3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO.**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

M-M-RVAXPRO

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki Cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je M-M-RVAXPRO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite M-M-RVAXPRO
3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati M-M-RVAXPRO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je M-M-RVAXPRO i za što se koristi

M-M-RVAXPRO je cjepivo koje sadrži oslabljene viruse morbila (ospica), parotitisa (zaušnjaka) i rubele (crljenca). Nakon cijepljenja, imunološki sustav (prirodna obrana tijela) počne proizvoditi protutijela na viruse morbila, parotitisa i rubele. Ta protutijela pomažu u zaštiti od zaraza uzrokovanih tim virusima.

M-M-RVAXPRO se daje kako bi pomoglo zaštititi Vas ili Vaše dijete od morbila, parotitisa i rubele. Cjepivo se može primijeniti osobama od 12 mjeseci starosti nadalje.

U posebnim okolnostima M-M-RVAXPRO se može primijeniti u dojenčadi u dobi od 9 do 12 mjeseci.

M-M-RVAXPRO se također može primijeniti i tijekom epidemija morbila ili nakon izlaganja virusu ili za primjenu u osoba starijih od 9 mjeseci koje do sada nisu bile cijepljene a koje su u kontaktu sa ženama u kojih postoji vjerojatnost da su trudne, te u osoba podložnih zarazi parotitisom i rubelom.

Premda M-M-RVAXPRO sadrži žive viruse, oni su preslabi da bi izazvali morbile, parotitis ili rubelu u zdravih osoba.

2. Što morate znati prije nego što primite M-M-RVAXPRO

Nemojte primjenjivati M-M-RVAXPRO:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na bilo koji sastojak ovog cjepiva (uključujući neomicin ili neki drugi sastojak naveden u dijelu 6.)
- ako ste Vi ili Vaše dijete trudni (osim toga, trudnoću treba izbjegavati 1 mjesec nakon cijepljenja; pogledajte dio Trudnoća)
- ako Vi ili Vaše dijete imate bolest praćenu vrućicom iznad 38,5°C; međutim, malo povišena tjelesna temperatura sama po sebi nije razlog za odgađanje cijepljenja
- ako Vi ili Vaše dijete bolujete od aktivne neliječene tuberkuloze
- ako Vi ili Vaše dijete imate poremećaj krvi ili neku vrstu raka koji zahvaća imunološki sustav
- ako Vi ili Vaše dijete primite ili uzimate lijekove koji mogu oslabiti imunološki sustav (osim terapije niskim dozama kortikosteroida za liječenje astme ili zamjensko liječenje)
- ako Vi ili Vaše dijete imate oslabljeni imunološki sustav zbog bolesti (uključujući AIDS)
- ako Vi ili Vaše dijete u obiteljskoj povijesti bolesti imate prirođenu ili nasljednu

imunodeficijenciju (oslabljenu prirodnu obranu tijela), osim ako se ne pokaže da ste Vi ili Vaše dijete imunološki kompetentni (imate odgovarajuću prirodnu obranu tijela).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite M-M-RVAXPRO ako ste imali nešto od navedenog:

- ako Vi ili Vaše dijete imate alergijsku reakciju na jaja ili hranu koja sadrži jaja
- ako Vi ili Vaše dijete imate u osobnoj ili obiteljskoj povijesti bolesti alergije ili konvulzije (napadaje)
- ako ste Vi ili Vaše dijete imali nuspojavu nakon cijepljenja cjepivom protiv morbila, parotitisa ili rubele (kao zasebnih cjepiva ili kombiniranog cjepiva, kao što je cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele koje proizvodi tvrtka Merck & Co., Inc., ili M-M-RVAXPRO) koja je uključivala sklonost nastanku modrica ili krvarenju koje je trajalo dulje nego uobičajeno
- ako ste Vi ili Vaše dijete zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV), ali nemate simptome HIV bolesti. Takva osoba mora biti pod odgovarajućim nadzorom zbog mogućeg razvoja morbila, parotitisa i rubele, jer kod nje cijepljenje može biti manje djelotvorno nego u nezaraženih osoba (pogledajte dio **Nemojte primjenjivati M-M-RVAXPRO**).

Kao ni druga cjepiva, ni M-M-RVAXPRO možda neće potpuno zaštititi sve cijepljene osobe. Također, ako je osoba koja će se cijepiti već bila izložena virusu morbila, parotitisa ili rubele, ali se još nije razboljela, M-M-RVAXPRO možda neće spriječiti pojavu bolesti.

M-M-RVAXPRO se može dati osobama koje su bile u nedavnom doticaju (u prethodna 3 dana) s osobom oboljelom od morbila i mogu biti u fazi inkubacije bolesti. Međutim, u takvim slučajevima M-M-RVAXPRO neće uvijek moći spriječiti razvoj morbila.

Drugi lijekovi i M-M-RVAXPRO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove (ili primili druga cjepiva).

Liječnik može odgoditi cijepljenje za najmanje 3 mjeseca nakon transfuzije krvi ili plazme ili imunoglobulina (poznatih kao IG). Nakon cijepljenja M-M-RVAXPRO cjepivom, IG se ne smije primijeniti sljedećih mjesec dana, osim ako Vam liječnik ne kaže suprotno.

Ako će se raditi tuberkulinski test, mora se napraviti prije, u vrijeme ili 4-6 tjedana nakon cijepljenja s M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO se može primijeniti istodobno s cjepivom Prevenar i/ili cjepivom protiv hepatitisa A, ali na različito mjesto primjene (npr. u drugu ruku ili nogu).

M-M-RVAXPRO se može primijeniti s nekim standardnim dječjim cjepivima koja bi se prema rasporedu trebala primijeniti u otprilike isto vrijeme. Ukoliko se cjepiva ne smiju primijeniti istodobno, M-M-RVAXPRO se mora primijeniti mjesec dana prije ili nakon primjene drugih cjepiva.

Trudnoća i dojenje

M-M-RVAXPRO se ne smije primijeniti trudnicama. Žene reproduktivne dobi moraju primijeniti odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegle trudnoću tijekom razdoblja od 1 mjeseca nakon cijepljenja ili prema preporuci liječnika.

Žene koje doje ili namjeravaju dojiti moraju o tome obavijestiti liječnika. Liječnik će odlučiti smiju li u tom slučaju primiti M-M-RVAXPRO.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema podataka koji ukazuju da M-M-RVAXPRO utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada

sa strojevima.

M-M-RVAXPRO sadrži sorbitol

Ako Vam je liječnik rekao da Vi ili Vaše dijete imate bolest tzv. nepodnošenja nekih šećera, prije nego što Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO se mora primijeniti injekcijom u mišić ili potkožno, u vanjsku stranu natkoljenice ili u nadlakticu. Kod primjene u mišić, u mlađe se djece injekcija obično daje u natkoljenicu, dok se u starijih osoba prednost daje nadlaktici kao mjestu za davanje injekcije. M-M-RVAXPRO se ne smije injicirati izravno u krvnu žilu.

M-M-RVAXPRO se primjenjuje na sljedeći način:

Daje se jedna doza na odabrani datum uglavnom od 12 mjeseci starosti nadalje. U posebnim okolnostima, može se primijeniti od 9 mjeseci starosti. Daljnje doze se primjenjuju prema preporuci Vašeg liječnika. Razmak između 2 doze treba biti najmanje 4 tjedna.

Upute za pripremu namijenjene zdravstvenim radnicima nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave povezane su s primjenom M-M-RVAXPRO cjepiva:

Učestalost	Nuspojava
Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">• vrućica (38,5°C ili viša)• crvenilo na mjestu injekcije; bol na mjestu injekcije; oticanje na mjestu injekcije
Često (može se javiti u 1 do 10 na 100 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">• osip (uključujući osip nalik na ospice)• modrica na mjestu primjene injekcije
Manje često (može se javiti u 1 do 10 na 1000 cijepljenih osoba)	<ul style="list-style-type: none">• začepjenost nosa; upala grla; infekcija gornjih dišnih puteva ili virusna infekcija; curenje nosa• plač• proljev, povraćanje• koprivnjača• osip na mjestu primjene injekcije
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*	<ul style="list-style-type: none">• aseptički meningitis (vrućica, mučnina, povraćanje, glavobolja, ukočen vrat, i osjetljivost na svjetlo); oticanje testisa; infekcija srednjeg uha; upala žlijezda slinovnica; atipične ospice (opisane u osoba koje su primile cjepivo s mrtvim virusom ospica, većinom prije 1975.)• otečeni limfni čvorovi• stvaranje modrica ili krvarenje više nego obično• teške alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, oticanje lica, lokalizirano oticanje i oticanje udova• razdražljivost• napadaji bez vrućice; napadaji s vrućicom u djece; nesiguran hod; omaglica; bolest koja uključuje upalu živčanog sustava (mozga i/ili leđne moždine)• bolest u kojoj se javlja mišićna slabost, promijenjen osjet, osjećaj

Učestalost	Nuspojava
	<p>trnjenja u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela (Guillain-Barréov sindrom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • glavobolja; nesvjestica; živčani poremećaj koji može uzrokovati slabost, osjećaj trnjenja ili obamrlost; smetnje očnog živca • iscjedak i svrbež u oku uz stvaranje krmelja (konjuktivitis) • upala mrežnice (u oku) s promjenama vida • gluhoća • kašalj; upala pluća sa ili bez vrućice • osjećaj bolesti (mučnina) • svrbež; upala potkožnog masnog tkiva; crvene ili ljubičaste, ravne, sitne točkice pod kožom; otvrdnuti izdignuti dijelovi kože; ozbiljna bolest s pojavom čireva ili mjehura na koži, ustima, očima i/ili genitalijama (Steven-Johnsonov sindrom) • bol i/ili oticanje zglobova (obično prolazni i rijetko kronični); bol u mišićima • kratkotrajni osjećaj pečenja i/ili bockanja na mjestu injekcije; pojava mjehurića i/ili koprivnjače na mjestu injekcije • opće loše osjećanje (malaksalost); oticanje; bolnost • upala krvnih žila

*Ove su nuspojave bile zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet i/ili u vrijeme trajanja kliničkih ispitivanja primjene cjepiva M-M-RVAXPRO ili cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubele proizvođača Merck & Co., Inc ili s njihovim monovalentnim (pojedinačnim) komponentama.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati M-M-RVAXPRO

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Bočicu s praškom čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se ne smije zamrzavati.

Nakon što se cjepivo pomiješa s priloženim otapalom, mora se primijeniti odmah ili čuvati u hladnjaku i primijeniti u roku od 8 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što M-M-RVAXPRO sadrži

Djelatne tvari su:

Nakon pripreme, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

živi, atenuirani virus morbila¹, soj Enders Edmonstonne manje od 1×10^3 CCID₅₀*
živi, atenuirani virus parotitisa¹, soj Jeryl Lynn™ [Razina B].....ne manje od $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*
živi, atenuirani virus rubele², soj Wistar RA 27/3 ne manje od 1×10^3 CCID₅₀*

*infektivna doza za 50% kulture stanica

¹ proizveden na stanicama pilećih embrija.

² proizveden na WI-38 ljudskim diploidnim fibroblastima pluća.

Drugi sastojci su:

Prašak:

sorbitol, natrijev fosfat, kalijev fosfat, saharoza, hidrolizirana želatina, podloga 199 s Hanksovim solima, MEM, natrijev L-glutamat, neomicin, fenolno crvenilo, natrijev hidrogenkarbonat, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo:

voda za injekcije

Kako M-M-RVAXPRO izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je prašak za suspenziju za injekciju u jednodoznoj bočici, koji se mora pomiješati s priloženim otapalom.

Otapalo je bistra i bezbojna tekućina. Prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić.

M-M-RVAXPRO je dostupan u pakiranjima od 1, 10 ili 20 s ili bez igala. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francuska

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tel: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za rekonstituciju

Otapalo je bistra bezbojna tekućina. Prije nego što se pomiješa s otapalom, prašak je svijetložuti, kompaktni, kristalični kolačić. Potpuno rekonstituirano cjepivo je bistra žuta tekućina.

Nemojte primijeniti rekonstituirano cjepivo ako primijetite da sadrži čestice ili se izgled otapala, praška ili rekonstituiranog cjepiva razlikuje od gore opisanog.

Ubrizgajte cijeli sadržaj napunjene štrcaljke u bočicu s praškom. Nježno protresite kako bi se sadržaj potpuno otopio. Izvucite cijeli sadržaj rekonstituiranog cjepiva iz bočice u istu štrcaljku i injicirajte cijeli volumen.

Ako su priložene dvije igle: jednu iglu upotrijebite za rekonstituciju cjepiva, a drugu za primjenu cjepiva osobi koja će se cijepiti.

Preporučuje se primijeniti cjepivo odmah nakon rekonstitucije ili pohraniti u hladnjak i primijeniti u roku od 8 sati kako bi se smanjila mogućnost gubitka djelotvornosti. Ako se rekonstituirano cjepivo ne primijeni u roku od 8 sati, treba ga ukloniti.

Ne zamrzavajte rekonstituirano cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Također vidjeti dio **3. Kako primjenjivati M-M-RVAXPRO.**

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo, atenuirano), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavio je analizu izvješća s preporučenim pojmom (engl. *preferred term*, PT) „plač“. Prema podacima dostavljenima od strane nositelja odobrenja, „plač“ je u pedijatrijskoj populaciji prijavljen kao nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja, u razdoblju nakon stavljanja cjepiva u promet te u literaturnim izvješćima.

Nadalje, i kako je ranije naglašeno, nizozemski centar za farmakovigilanciju Lareb je u razdoblju od 1. lipnja 2010. do 5. veljače 2016. zaprimio 327 prijava za MedDRA-in preporučeni pojam „plač“ koji je uslijedio nakon imunizacije MMR cjepivom. Izloženost je procijenjena na 171 000 dojenčadi godišnje. Za 297 prijava bilo je moguće odrediti točno vrijeme nastupa. 71% prijava (212 od 297) odnosilo se na plač s vremenom nastupa duljim od 24 sata. Većina nuspojava plača nastupila je 6 do 10 dana nakon cijepjenja. Čini se da ovo razdoblje latencije odgovara vremenu do nastupa opće malaksalosti, koja često nastupa nakon cijepjenja MMR cjepivom.

Nositelj odobrenja zaključio je da pregled podataka o MMR cjepivu iz kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja cjepiva u promet (uključujući podatke iz sustava EVDAS (engl. *EudraVigilance Data Analysis System*)), kao i pregled literature, nije rezultirao dokazima koji bi ukazali na povezanost MMR cjepiva i nuspojave plača, te je bio pri stavu da ažuriranje informacija o lijeku trenutno nije potrebno. Ovaj zaključak nositelja odobrenja nije podržan od strane PRAC-a. Stoga, temeljem prethodno navedenih informacija, PRAC preporučuje izmjenu dijela 4.8 SmPC-a dodavanjem nuspojave „plač“ s učestalošću „manje često“.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo, atenuirano), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo, atenuirano) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.