

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*
Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

² Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).

Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipienti con effetti noti:

Il vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Prima della ricostituzione, la polvere è una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro ed il solvente è un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

M-M-RVAXPRO è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia in soggetti a partire dai 12 mesi di età (vedere paragrafo 4.2).

M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti a partire dai 9 mesi di età in circostanze speciali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'impiego in caso di focolai di morbillo, o per la vaccinazione in post-esposizione, o, per l'impiego in soggetti di età superiore ai 9 mesi precedentemente non vaccinati che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili, e per persone possibilmente suscettibili all'infezione da parotite e rosolia, vedere paragrafo 5.1.

M-M-RVAXPRO deve essere impiegato sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi:

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi devono ricevere una dose ad una data stabilita. Una seconda dose può essere somministrata ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima dose in accordo alle raccomandazioni ufficiali. La seconda dose è indicata per soggetti che non hanno risposto alla prima dose per qualsiasi ragione.

Lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi:

Dati di immunogenicità e sicurezza mostrano che M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in accordo con le raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione precoce (ad es. asili, situazioni di epidemia, o un viaggio presso una zona con alta incidenza di morbillo). Questi lattanti devono essere rivaccinati a 12-15 mesi di età. In accordo con le raccomandazioni ufficiali deve essere tenuta in considerazione una dose aggiuntiva di un vaccino contenente il morbillo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti di età inferiore ai 9 mesi:

Non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza di M-M-RVAXPRO per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 mesi.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferenziali di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione.

Per le precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del medicinale, e per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

NON INIETTARE PER VIA INTRAVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti, inclusa la neomicina (vedere paragrafi 2, 4.4 e 6.1).

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

Tubercolosi attiva non trattata. Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando immunizzati con il vaccino a virus vivo del morbillo. Ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini con tubercolosi non trattata.

Discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.

Terapia immunosoppressiva in corso (comprese dosi elevate di corticosteroidi). M-M-RVAXPRO non è controindicato nei soggetti che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es. per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ <25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ <15% (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccinico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Adulti ed adolescenti con anamnesi di allergie possono potenzialmente essere esposti ad un rischio aumentato di anafilassi o reazioni anafilattoidi. Si raccomanda un attento monitoraggio del paziente a seguito della vaccinazione per verificare l'eventuale comparsa dei primi sintomi di tali reazioni.

Poiché il vaccino vivo del morbillo ed il vaccino vivo della parotite sono prodotti su colture di cellule embrionali di pollo, le persone con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono essere soggette ad un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità di tipo immediato. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

È necessario porre la dovuta cautela nella somministrazione di M-M-RVAXPRO a persone con anamnesi individuale o familiare di convulsioni o anamnesi di danno cerebrale. Il medico deve essere avvertito dell'aumento di temperatura che potrebbe comparire a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Lattanti dai 9 ai 12 mesi di età, vaccinati con un vaccino contenente il morbillo durante epidemie di morbillo o per altri motivi, possono non rispondere al vaccino a causa della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e/o dell'imaturità del sistema immunitario (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Questo vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo come eccipiente. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo vaccino.

Trombocitopenia

Questo vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea ai soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

I soggetti con trombocitopenia in corso possono sviluppare una forma più grave di trombocitopenia a seguito della vaccinazione. Inoltre, i soggetti che hanno manifestato trombocitopenia dopo la prima dose di M-M-RVAXPRO (o dei suoi vaccini componenti) possono sviluppare trombocitopenia a seguito di dosi ripetute. Si può valutare lo stato sierologico per determinare se siano necessarie o meno ulteriori dosi di vaccino. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite o la rosolia in caso di contatto, nonostante un'appropriate somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i segni di morbillo, parotite e rosolia.

La vaccinazione con M-M-RVAXPRO potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola si è verificata nella maggior parte dei soggetti suscettibili 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati. Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale, mentre è accettata quale possibilità teorica, non è considerata quale rischio significativo; tuttavia, la trasmissione del virus vaccिनico della rosolia a lattanti attraverso il latte materno è stata documentata senza alcuna evidenza di malattia clinica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati riportati casi di trasmissione del ceppo più attenuato Enders Edmonston del virus del morbillo o del ceppo Jeryl Lynn™ del virus della parotite dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

Interferenza con i test di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Immunoglobuline

Non somministrare immunoglobuline (IG) in concomitanza con M-M-RVAXPRO.

La somministrazione di immunoglobuline in concomitanza con M-M-RVAXPRO può interferire con la risposta immunitaria attesa. La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline sieriche umane.

La somministrazione di derivati del sangue contenenti anticorpi contro morbillo, parotite o rosolia, incluse le preparazioni di immunoglobuline, deve essere evitata nel primo mese successivo ad una dose di M-M-RVAXPRO, a meno che non venga ritenuta indispensabile.

Esami di laboratorio

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo in qualsiasi momento prima della vaccinazione con M-M-RVAXPRO o contemporaneamente, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Impiego con altri vaccini

Attualmente nessuno studio specifico è stato condotto sull'uso concomitante di M-M-RVAXPRO con altri vaccini. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che M-M-RVAXPRO ha un profilo di sicurezza ed immunogenicità simile a quello della precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc., l'esperienza acquisita con questo vaccino può essere considerata a supporto.

Dati clinici pubblicati supportano la somministrazione concomitante della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. con le altre vaccinazioni dell'infanzia, incluse DTaP (o DTwP), IPV (o OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* di tipo b), HIB-HBV (vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b con Epatite B), e VAR (varicella). M-M-RVAXPRO deve essere somministrato in siti di iniezione separati quando somministrato in concomitanza con altri vaccini a virus vivi oppure un mese prima o un mese dopo la somministrazione di altri vaccini a virus vivi.

Gli studi clinici condotti con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, e con la precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., hanno dimostrato che M-M-RVAXPRO può essere somministrato in concomitanza (ma in siti di iniezione separati) con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A. Nel corso di tali studi clinici è stato dimostrato che le risposte immunitarie sono rimaste inalterate e che i profili globali di sicurezza dei vaccini somministrati sono risultati simili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con M-M-RVAXPRO.

Non sono stati condotti studi con M-M-RVAXPRO in donne in gravidanza. Non è noto se M-M-RVAXPRO può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per il morbillo o per la parotite a donne in gravidanza. Sebbene non si possa escludere un rischio teorico, non sono stati riportati casi di sindrome da rosolia congenita in più di 3.500 donne suscettibili che, al momento della somministrazione di un vaccino contenente la rosolia, erano inconsapevolmente nelle prime fasi della gravidanza. Pertanto, la vaccinazione accidentale delle donne inconsapevolmente in gravidanza con vaccini contenenti morbillo, parotite o rosolia non deve essere motivo di interruzione della gravidanza.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

Gli studi hanno mostrato che le donne che hanno partorito vaccinate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia, nessuno ha presentato la malattia sintomatica. Non è noto se i virus vaccinici del morbillo o della parotite siano secreti nel latte umano; pertanto, si deve fare attenzione nel caso in cui si decida di somministrare M-M-RVAXPRO a donne che allattano.

Fertilità

M-M-RVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È atteso che M-M-RVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 1.965 bambini (vedere paragrafo 5.1), ed il profilo generale di sicurezza era confrontabile con quello della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

In uno studio clinico, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 752 bambini per via intramuscolare oppure per via sottocutanea. Il profilo generale di sicurezza relativo ad entrambe le vie di somministrazione si è dimostrato comparabile, sebbene le reazioni al sito di iniezione fossero meno frequenti nel gruppo di bambini che avevano ricevuto il vaccino per via i.m. (15,8%) rispetto a quelli che lo avevano ricevuto per via s.c. (25,8%).

Tutte le reazioni avverse sono state valutate su 1.940 bambini. In questi bambini le reazioni avverse correlate al vaccino, riportate nella sezione b, sono state osservate a seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO (ad esclusione di eventi isolati riportati con frequenza < 0,2%).

Quando confrontata rispetto alla prima dose, una seconda dose di M-M-RVAXPRO non è associata ad un aumento dell'incidenza e della gravità dei sintomi clinici inclusi quelli che suggeriscono una reazione di ipersensibilità.

Inoltre, sono disponibili e sono elencate nella sezione b altre reazioni avverse riportate, senza evidenza di relazione causale o di frequenza, durante l'uso post-marketing di M-M-RVAXPRO e/o durante gli studi clinici e l'uso post-marketing delle precedenti formulazioni dei vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come "non nota" quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Tali dati sono stati riportati sulla base di più di 400 milioni di dosi somministrate nel mondo.

Le più comuni reazioni avverse riportate con l'uso di M-M-RVAXPRO sono state: febbre (38,5°C o superiore); reazioni al sito di iniezione inclusi dolore, gonfiore ed eritema.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono raggruppate sotto categorie di frequenza sulla base della seguente convenzione:

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori o infezione virale	Non comune
Meningite asettica [†] , morbillo atipico, epididimite, orchite, otite media, parotite, rinite, panencefalite sclerosante subacuta [†]	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
linfadenopatia locale, trombocitopenia	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Pianto	Non comune
Irritabilità	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Convulsioni o crisi convulsive senza febbre, atassia, capogiri, encefalite [†] , encefalopatia [†] , convulsione febbrile (nei bambini), sindrome di Guillain-Barré, cefalea, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (MIBE: <i>measles inclusion body encephalitis</i>) (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, neurite ottica, parestesia, polineurite, polineuropatia, neurite	Non nota

retrobulbare, sincope	
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Congiuntivite, retinite	Non nota
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Sordità neurosensoriale	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Rinorrea	Non comune
Spasmo bronchiale, tosse, infiammazione polmonare, polmonite (vedere paragrafo 4.3), mal di gola	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Diarrea o vomito	Non comune
Nausea	Non nota
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Esantema morbilliforme o altra eruzione cutanea	Comune
Orticaria	Non comune
Pannicolite, prurito, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Artrite [†] e/o artralgia [†] (di solito transitoria e raramente cronica), mialgia	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Febbre (38,5°C o superiore), eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione e gonfiore al sito di iniezione	Molto comune
Ecchimosi al sito di iniezione	Comune
Eruzione cutanea in sede di iniezione	Non comune
Brucciore e/o sensazione di puntura di breve durata al sito di iniezione, malessere, papillite, edema periferico, gonfiore, dolorabilità, vesciche al sito di iniezione, livido e calore al sito di iniezione	Non nota
<i>Patologie vascolari</i>	
Vasculite	Non nota

[†] vedere sezione c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

Sono stati riscontrati casi di meningite asettica a seguito della vaccinazione per morbillo, parotite e rosolia. Sebbene sia stata mostrata una relazione causale tra altri ceppi del vaccino della parotite e la meningite asettica, non esiste evidenza che correli il vaccino della parotite Jeryl Lynn™ alla meningite asettica.

Encefalite ed encefalopatia

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

Panencefalite sclerosante subacuta

Non esiste alcuna evidenza che il vaccino del morbillo possa causare SSPE. Sono stati riportati casi di SSPE nei bambini che non avevano una storia di infezione da morbillo selvaggio ma che avevano ricevuto il vaccino del morbillo. Alcuni di questi casi possono essere ricondotti ad episodi di morbillo non diagnosticati nel primo anno di vita, oppure è possibile che siano dipesi dalla vaccinazione per il morbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto negli USA nei *Centers for Disease Control and Prevention* mostrano che l'effetto globale del vaccino del morbillo è stato quello

di proteggere nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo e del rischio ad esso associato di SSPE.

Artralgia e/o artrite

Artralgia e/o artrite (di solito transitoria e raramente cronica), e polineurite sono sintomi di infezione da rosolia di tipo selvaggio e variano in frequenza e gravità con l'età e con il sesso, essendo più ricorrenti nelle donne adulte e meno nei bambini in età prepuberale. A seguito della vaccinazione nei bambini, reazioni alle articolazioni sono generalmente non comuni (0-3%) e di breve durata. Nelle donne, i livelli di incidenza di artrite e di artralgia sono di solito superiori a quelli osservati nei bambini (12-20%), e le reazioni tendono ad essere più accentuate e di durata maggiore. I sintomi possono persistere per alcuni mesi o, in rare occasioni, per anni. Nelle ragazze adolescenti, le reazioni sembrano essere di incidenza intermedia tra quelle osservate nei bambini e nelle donne adulte. Anche nelle donne più grandi (35-45 anni) queste reazioni sono generalmente ben tollerate ed interferiscono raramente con le normali attività.

Artrite cronica

L'artrite cronica è stata associata all'infezione da rosolia di tipo selvaggio ed è stata correlata al persistere del virus e/o dell'antigene virale isolato nei tessuti dell'organismo. Solo raramente i componenti del vaccino hanno provocato lo sviluppo di sintomi cronici alle articolazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di una dose maggiore di quella raccomandata di M-M-RVAXPRO è stata riportata raramente ed il profilo di reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di M-M-RVAXPRO.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD52

Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia clinica

Uno studio comparativo su 1.279 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO o la precedente formulazione (prodotta con albumina sierica umana) del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. ha dimostrato una immunogenicità e sicurezza simili tra i 2 prodotti.

Studi clinici condotti su 284 bambini sieronegativi per le tre malattie, di età compresa tra 11 mesi e 7 anni, hanno dimostrato che la precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. è altamente immunogenica e generalmente ben tollerata. In questi studi una singola somministrazione del vaccino ha indotto anticorpi del morbillo inibenti l'emoagglutinina (HI: *hemagglutination-inhibition*) nel 95% dei soggetti suscettibili, anticorpi neutralizzanti la parotite nel 96% dei soggetti suscettibili ed anticorpi della rosolia HI nel 99% delle persone suscettibili.

Valutazione dell'immunogenicità in bambini di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose

È stato condotto uno studio clinico con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato secondo una schedula a 2 dosi

con dosi somministrate a 3 mesi di distanza, su 1.620 soggetti sani di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo le dosi 1 e 2 è stato generalmente confrontabile per tutte le coorti di età.

Nell'analisi complessiva del set di dati (soggetti vaccinati a prescindere dal loro titolo anticorpale basale) è risultato che alti tassi di sieroprotezione > 99% sono stati indotti nei confronti della parotite e della rosolia dopo la dose 2, a prescindere dall'età del soggetto vaccinato al momento della prima dose. Dopo 2 dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 98,1% quando la prima dose era somministrata ad 11 mesi di età rispetto al 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità raggiunto).

Dopo due dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 94,6% quando la prima dose era somministrata a 9 mesi di età rispetto al 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità non raggiunto).

I tassi di sieroprotezione nei confronti del morbillo, della parotite e della rosolia nell'analisi complessiva del set di dati sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1: Tassi di sieroprotezione nei confronti di morbillo, parotite, e rosolia, 6 settimane dopo la dose 1 e 6 settimane dopo la dose 2 del vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc. – Analisi complessiva del set di dati

Valenza (livello di sieroprote- zione)	Tempo di valuta- zione	Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527	Dose 1 a-11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480	Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466
		Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]
Morbillo (titolo ≥ 255 mUI/ml)	Post- Dose 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Post- Dose 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotite (titolo ≥ 10 ELISA Ab unità/ml)	Post- Dose 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Post- Dose 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rosolia (titolo ≥ 10 UI/ml)	Post- Dose 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Post- Dose 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Dopo due dosi, la media geometrica dei titoli (GMT) contro parotite e rosolia erano confrontabili per tutte le classi di età, mentre le GMT per morbillo erano inferiori nei soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 9 mesi di età rispetto ai soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 11 o 12 mesi di età.

In uno studio comparativo condotto su 752 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO per via intramuscolare o sottocutanea è stato dimostrato un profilo di sicurezza simile per entrambe le vie di somministrazione.

L'efficacia dei componenti della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. è stata stabilita in una serie di studi di campo controllati in doppio-cieco che hanno dimostrato un alto grado di efficacia protettiva garantita dalle singole componenti del vaccino. Questi studi hanno anche stabilito che la sieroconversione in risposta alla vaccinazione contro il morbillo, la parotite e la rosolia rifletteva la protezione da queste malattie.

Vaccinazione in post-esposizione

La vaccinazione in soggetti esposti al morbillo selvaggio può fornire una certa protezione se il vaccino viene somministrato entro 72 ore dopo l'esposizione. Se, tuttavia, il vaccino viene somministrato pochi giorni prima dell'esposizione, può essere garantita una protezione sostanziale. Non esiste un'evidenza conclusiva che la vaccinazione di individui da poco tempo esposti alla parotite ed alla rosolia selvaggia fornirà protezione.

Efficacia nella pratica clinica

Più di 400 milioni di dosi della precedente formulazione di vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. sono state distribuite nel mondo (dal 1978 al 2003). L'impiego diffuso di una schedula vaccinale a 2 dosi negli Stati Uniti ed in paesi quali la Finlandia e la Svezia ha portato ad una riduzione > 99% dell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie interessate.

Ragazze adolescenti e donne adulte non in gravidanza

La vaccinazione di adolescenti suscettibili non in gravidanza e donne adulte in età fertile con il vaccino a virus vivo attenuato della rosolia è indicata a condizione che specifiche precauzioni siano adottate (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La vaccinazione di donne suscettibili di età post-puberale conferisce una protezione individuale contro infezioni da rosolia contratte successivamente durante la gravidanza, che, a sua volta, previene l'infezione del feto ed il conseguente danno da rosolia congenita.

I soggetti precedentemente non vaccinati di età superiore a 9 mesi che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili dovrebbero ricevere un vaccino contenente il virus della rosolia vivo attenuato (come M-M-RVAXPRO o un vaccino della rosolia monovalente) al fine di ridurre il rischio di esposizione della donna in gravidanza.

Individui possibilmente suscettibili alla parotite ed alla rosolia

M-M-RVAXPRO è preferibile per la vaccinazione di persone possibilmente suscettibili alla parotite e alla rosolia. Individui che richiedono la vaccinazione contro il morbillo possono essere vaccinati con M-M-RVAXPRO senza tener conto del loro stato immunitario verso la parotite e la rosolia nel caso in cui un vaccino monovalente del morbillo non sia prontamente disponibile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sorbitolo

Sodio fosfato

Potassio fosfato

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Medium 199 con sali di Hanks

Medium minimo di Eagle (MEM)

Sodio L-glutammato

Neomicina

Rosso Fenolo

Sodio bicarbonato

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente; tuttavia la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore quando refrigerato a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in flaconcino (vetro) con tappo (gomma clorobutilica) in confezioni da 1 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione impiegare il solvente fornito. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido di colore giallo.

È importante utilizzare una siringa sterile separata ed un ago per ciascun paziente in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Istruzioni per la ricostituzione

Aspirare l'intero volume di solvente in una siringa da impiegare per la ricostituzione e per l'iniezione. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del solvente, della polvere o del vaccino ricostituito, differisce da quanto descritto sopra.

Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

Nel caso in cui siano disponibili due aghi: impiegare un ago per la ricostituzione del vaccino e l'altro ago per la somministrazione alla persona da vaccinare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2006
Data del rinnovo più recente: 11 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*
Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

² Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).

Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipienti con effetti noti:

Il vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima della ricostituzione, la polvere è una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro ed il solvente è un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

M-M-RVAXPRO è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia in soggetti a partire dai 12 mesi di età (vedere paragrafo 4.2).

M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti a partire dai 9 mesi di età in circostanze speciali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'impiego in caso di focolai di morbillo, o per la vaccinazione in post-esposizione, o, per l'impiego in soggetti di età superiore ai 9 mesi precedentemente non vaccinati che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili, e per persone possibilmente suscettibili all'infezione da parotite e rosolia, vedere paragrafo 5.1.

M-M-RVAXPRO deve essere impiegato sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi:

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi devono ricevere una dose ad una data stabilita. Una seconda dose può essere somministrata ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima dose in accordo alle raccomandazioni ufficiali. La seconda dose è indicata per soggetti che non hanno risposto alla prima dose per qualsiasi ragione.

Lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi:

Dati di immunogenicità e sicurezza mostrano che M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in accordo con le raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione precoce (ad es. asili, situazioni di epidemia, o un viaggio presso una zona con alta incidenza di morbillo).-Questi lattanti devono essere rivaccinati a 12-15 mesi di età. In accordo con le raccomandazioni ufficiali deve essere tenuta in considerazione una dose aggiuntiva di un vaccino contenente il morbillo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti di età inferiore ai 9 mesi:

Non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza di M-M-RVAXPRO per l'impiego in bambini di età inferiore ai 9 mesi.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferenziali di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione.

Per le precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del medicinale, e per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

NON INIETTARE PER VIA INTRAVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti, inclusa la neomicina (vedere paragrafi 2, 4.4 e 6.1).

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

Tubercolosi attiva non trattata. Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando immunizzati con il vaccino a virus vivo del morbillo. Ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini con tubercolosi non trattata.

Discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.

Terapia immunosoppressiva in corso (comprese dosi elevate di corticosteroidi). M-M-RVAXPRO non è controindicato nei soggetti che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es. per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ <25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ <15% (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccिनico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Adulti ed adolescenti con anamnesi di allergie possono potenzialmente essere esposti ad un rischio aumentato di anafilassi o reazioni anafilattoide. Si raccomanda un attento monitoraggio del paziente a seguito della vaccinazione per verificare l'eventuale comparsa dei primi sintomi di tali reazioni.

Poiché il vaccino vivo del morbillo ed il vaccino vivo della parotite sono prodotti su colture di cellule embrionali di pollo, le persone con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono essere soggette ad un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità di tipo immediato. In questi casi il rapporto potenziale rischio - beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

È necessario porre la dovuta cautela nella somministrazione di M-M-RVAXPRO a persone con anamnesi individuale o familiare di convulsioni o anamnesi di danno cerebrale. Il medico deve essere avvertito dell'aumento di temperatura che potrebbe comparire a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Lattanti dai 9 ai 12 mesi di età, vaccinati con un vaccino contenente il morbillo durante epidemie di morbillo o per altri motivi, possono non rispondere al vaccino a causa della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e/o dell'imaturità del sistema immunitario (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Questo vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo come eccipiente. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo vaccino.

Trombocitopenia

Questo vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea ai soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

I soggetti con trombocitopenia in corso possono sviluppare una forma più grave di trombocitopenia a seguito della vaccinazione. Inoltre, i soggetti che hanno manifestato trombocitopenia dopo la prima dose di M-M-RVAXPRO (o dei suoi vaccini componenti) possono sviluppare trombocitopenia a seguito di dosi ripetute. Si può valutare lo stato sierologico per determinare se siano necessarie o meno ulteriori dosi di vaccino. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti, pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite o la rosolia in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i segni di morbillo, parotite e rosolia.

La vaccinazione con M-M-RVAXPRO potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola si è verificata nella maggior parte dei soggetti suscettibili 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati. Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale, mentre è accettata quale possibilità teorica, non è considerata quale rischio significativo; tuttavia, la trasmissione del virus vaccिनico della rosolia a lattanti attraverso il latte materno è stata documentata senza alcuna evidenza di malattia clinica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati riportati casi di trasmissione del ceppo più attenuato Enders Edmonston del virus del morbillo o del ceppo Jeryl Lynn™ del virus della parotite dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

Interferenza con i test di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Immunoglobuline

Non somministrare immunoglobuline (IG) in concomitanza con M-M-RVAXPRO.

La somministrazione di immunoglobuline in concomitanza con M-M-RVAXPRO può interferire con la risposta immunitaria attesa. La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline sieriche umane.

La somministrazione di derivati del sangue contenenti anticorpi contro morbillo, parotite o rosolia, incluse le preparazioni di immunoglobuline, deve essere evitata nel primo mese successivo ad una dose di M-M-RVAXPRO, a meno che non venga ritenuta indispensabile.

Esami di laboratorio

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo in qualsiasi momento prima della vaccinazione con M-M-RVAXPRO o contemporaneamente, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Impiego con altri vaccini

Attualmente nessuno studio specifico è stato condotto sull'uso concomitante di M-M-RVAXPRO con altri vaccini. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che M-M-RVAXPRO ha un profilo di sicurezza ed immunogenicità simile a quello della precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc., l'esperienza acquisita con questo vaccino può essere considerata a supporto.

Dati clinici pubblicati supportano la somministrazione concomitante della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. con le altre vaccinazioni dell'infanzia, incluse DTaP (o DTwP), IPV (o OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* di tipo b), HIB-HBV (vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b con Epatite B), e VAR (varicella). M-M-RVAXPRO deve essere somministrato in siti di iniezione separati quando somministrato in concomitanza con altri vaccini a virus vivi oppure un mese prima o un mese dopo la somministrazione di altri vaccini a virus vivi.

Gli studi clinici condotti con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, e con la precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., hanno dimostrato che M-M-RVAXPRO può essere somministrato in concomitanza (ma in siti di iniezione separati) con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A. Nel corso di tali studi clinici è stato dimostrato che le risposte immunitarie sono rimaste inalterate e che i profili globali di sicurezza dei vaccini somministrati sono risultati simili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con M-M-RVAXPRO.

Non sono stati condotti studi con M-M-RVAXPRO in donne in gravidanza. Non è noto se M-M-RVAXPRO può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per il morbillo o per la parotite a donne in gravidanza. Sebbene non si possa escludere un rischio teorico, non sono stati riportati casi di sindrome da rosolia congenita in più di 3.500 donne suscettibili che, al momento della somministrazione di un vaccino contenente la rosolia, erano inconsapevolmente nelle prime fasi della gravidanza. Pertanto, la vaccinazione accidentale delle donne inconsapevolmente in gravidanza con vaccini contenenti morbillo, parotite o rosolia non deve essere motivo di interruzione della gravidanza.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

Gli studi hanno mostrato che le donne che hanno partorito vaccinate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia, nessuno ha presentato la malattia sintomatica. Non è noto se i virus vaccinici del morbillo o della parotite siano secreti nel latte umano; pertanto, si deve fare attenzione nel caso in cui si decida di somministrare M-M-RVAXPRO a donne che allattano.

Fertilità

M-M-RVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È atteso che M-M-RVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 1.965 bambini (vedere paragrafo 5.1), ed il profilo generale di sicurezza era confrontabile con quello della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

In uno studio clinico, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 752 bambini per via intramuscolare oppure per via sottocutanea. Il profilo generale di sicurezza relativo ad entrambe le vie di somministrazione si è dimostrato comparabile, sebbene le reazioni al sito di iniezione fossero meno frequenti nel gruppo di bambini che avevano ricevuto il vaccino per via i.m. (15,8%) rispetto a quelli che lo avevano ricevuto per via s.c. (25,8%).

Tutte le reazioni avverse sono state valutate su 1.940 bambini. In questi bambini le reazioni avverse correlate al vaccino, riportate nella sezione b, sono state osservate a seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO (ad esclusione di eventi isolati riportati con frequenza < 0,2%).

Quando confrontata rispetto alla prima dose, una seconda dose di M-M-RVAXPRO non è associata ad un aumento dell'incidenza e della gravità dei sintomi clinici inclusi quelli che suggeriscono una reazione di ipersensibilità.

Inoltre, sono disponibili e sono elencate nella sezione b altre reazioni avverse riportate, senza evidenza di relazione causale o di frequenza, durante l'uso post-marketing di M-M-RVAXPRO e/o durante gli studi clinici e l'uso post-marketing delle precedenti formulazioni dei vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come "non nota" quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Tali dati sono stati riportati sulla base di più di 400 milioni di dosi somministrate nel mondo.

Le più comuni reazioni avverse riportate con l'uso di M-M-RVAXPRO sono state: febbre (38,5°C o superiore); reazioni al sito di iniezione inclusi dolore, gonfiore ed eritema.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono raggruppate sotto categorie di frequenza sulla base della seguente convenzione:

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, < 1/10); Non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori o infezione virale	Non comune
Meningite asettica [†] , morbillo atipico, epididimite, orchite, otite media, parotite, rinite, panencefalite sclerosante subacuta [†]	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
linfadenopatia locale, trombocitopenia	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Pianto	Non comune
Irritabilità	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Convulsioni o crisi convulsive senza febbre, atassia, capogiri, encefalite [†] , encefalopatia [†] , convulsione febbrile (nei bambini), sindrome di Guillain-Barré, cefalea, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (MIBE: <i>measles inclusion body encephalitis</i>) (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, neurite ottica, parestesia, polineurite, polineuropatia, neurite	Non nota

retrobulbare, sincope	
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Congiuntivite, retinite	Non nota
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Sordità neurosensoriale	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Rinorrea	Non comune
Spasmo bronchiale, tosse, infiammazione polmonare, polmonite (vedere paragrafo 4.3), mal di gola	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Diarrea o vomito	Non comune
Nausea	Non nota
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Esantema morbilliforme o altra eruzione cutanea	Comune
Orticaria	Non comune
Pannicolite, prurito, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Artrite [†] e/o artralgia [†] (di solito transitoria e raramente cronica), mialgia	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Febbre (38,5°C o superiore), eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione e gonfiore al sito di iniezione	Molto comune
Ecchimosi al sito di iniezione	Comune
Eruzione cutanea in sede di iniezione	Non comune
Brucciore e/o sensazione di puntura di breve durata al sito di iniezione, malessere, papillite, edema periferico, gonfiore, dolorabilità, vesciche al sito di iniezione, livido e calore al sito di iniezione	Non nota
<i>Patologie vascolari</i>	
Vasculite	Non nota

[†] vedere sezione c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

Sono stati riscontrati casi di meningite asettica a seguito della vaccinazione per morbillo, parotite e rosolia. Sebbene sia stata mostrata una relazione causale tra altri ceppi del vaccino della parotite e la meningite asettica, non esiste evidenza che correli il vaccino della parotite Jeryl Lynn™ alla meningite asettica.

Encefalite ed encefalopatia

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

Panencefalite sclerosante subacuta

Non esiste alcuna evidenza che il vaccino del morbillo possa causare SSPE. Sono stati riportati casi di SSPE nei bambini che non avevano una storia di infezione da morbillo selvaggio ma che avevano ricevuto il vaccino del morbillo. Alcuni di questi casi possono essere ricondotti ad episodi di morbillo non diagnosticati nel primo anno di vita, oppure è possibile che siano dipesi dalla vaccinazione per il morbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto negli USA nei *Centers for Disease Control and Prevention* mostrano che l'effetto globale del vaccino del morbillo è stato quello

di proteggere nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo e del rischio ad esso associato di SSPE.

Artralgia e/o artrite

Artralgia e/o artrite (di solito transitoria e raramente cronica), e polineurite sono sintomi di infezione da rosolia di tipo selvaggio e variano in frequenza e gravità con l'età e con il sesso, essendo più ricorrenti nelle donne adulte e meno nei bambini in età prepuberale. A seguito della vaccinazione nei bambini, reazioni alle articolazioni sono generalmente non comuni (0-3%) e di breve durata. Nelle donne, i livelli di incidenza di artrite e di artralgia sono di solito superiori a quelli osservati nei bambini (12-20%), e le reazioni tendono ad essere più accentuate e di durata maggiore. I sintomi possono persistere per alcuni mesi o, in rare occasioni, per anni. Nelle ragazze adolescenti, le reazioni sembrano essere di incidenza intermedia tra quelle osservate nei bambini e nelle donne adulte. Anche nelle donne più grandi (35-45 anni) queste reazioni sono generalmente ben tollerate ed interferiscono raramente con le normali attività.

Artrite cronica

L'artrite cronica è stata associata all'infezione da rosolia di tipo selvaggio ed è stata correlata al persistere del virus e/o dell'antigene virale isolato nei tessuti dell'organismo. Solo raramente i componenti del vaccino hanno provocato lo sviluppo di sintomi cronici alle articolazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di una dose maggiore di quella raccomandata di M-M-RVAXPRO è stata riportata raramente ed il profilo di reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di M-M-RVAXPRO.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD52

Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia clinica

Uno studio comparativo su 1.279 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO o la precedente formulazione (prodotta con albumina sierica umana) del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. ha dimostrato una immunogenicità e sicurezza simili tra i 2 prodotti.

Studi clinici condotti su 284 bambini sieronegativi per le tre malattie, di età compresa tra 11 mesi e 7 anni, hanno dimostrato che la precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. è altamente immunogenica e generalmente ben tollerata. In questi studi una singola somministrazione del vaccino ha indotto anticorpi del morbillo inibenti l'emoagglutinina (HI: *hemagglutination-inhibition*) nel 95% dei soggetti suscettibili, anticorpi neutralizzanti la parotite nel 96% dei soggetti suscettibili ed anticorpi della rosolia HI nel 99% delle persone suscettibili.

Valutazione dell'immunogenicità in bambini di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose

È stato condotto uno studio clinico con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato secondo una schedula a 2 dosi

con dosi somministrate a 3 mesi di distanza, su 1.620 soggetti sani di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo le dosi 1 e 2 è stato generalmente confrontabile per tutte le coorti di età.

Nell'analisi complessiva del set di dati (soggetti vaccinati a prescindere dal loro titolo anticorpale basale) è risultato che alti tassi di sieroprotezione > 99% sono stati indotti nei confronti della parotite e della rosolia dopo la dose 2, a prescindere dall'età del soggetto vaccinato al momento della prima dose. Dopo 2 dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 98,1% quando la prima dose era somministrata ad 11 mesi di età rispetto al 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità raggiunto).

Dopo due dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 94,6% quando la prima dose era somministrata a 9 mesi di età rispetto al 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità non raggiunto).

I tassi di sieroprotezione nei confronti del morbillo, della parotite e della rosolia nell'analisi complessiva del set di dati sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1: Tassi di sieroprotezione nei confronti di morbillo, parotite, e rosolia, 6 settimane dopo la dose 1 e 6 settimane dopo la dose 2 del vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc. – Analisi complessiva del set di dati

Valenza (livello di sieroprote- zione)	Tempo di valuta- zione	Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527	Dose 1 a-11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480	Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466
		Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]	Tassi di sieroprotezione [IC 95%]
Morbillo (titolo ≥ 255 mUI/mL)	Post- Dose 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Post- Dose 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotite (titolo ≥ 10 ELISA Ab unità/mL)	Post- Dose 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Post- Dose 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rosolia (titolo ≥ 10 UI/mL)	Post- Dose 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Post- Dose 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Dopo due dosi, la media geometrica dei titoli (GMT) contro parotite e rosolia erano confrontabili per tutte le classi di età, mentre le GMT per morbillo erano inferiori nei soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 9 mesi di età rispetto ai soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 11 o 12 mesi di età.

In uno studio comparativo condotto su 752 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO per via intramuscolare o sottocutanea è stato dimostrato un profilo di sicurezza simile per entrambe le vie di somministrazione.

L'efficacia dei componenti della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. è stata stabilita in una serie di studi di campo controllati in doppio-cieco che hanno dimostrato un alto grado di efficacia protettiva garantita dalle singole componenti del vaccino. Questi studi hanno anche stabilito che la sieroconversione in risposta alla vaccinazione contro il morbillo, la parotite e la rosolia rifletteva la protezione da queste malattie.

Vaccinazione in post-esposizione

La vaccinazione in soggetti esposti al morbillo selvaggio può fornire una certa protezione se il vaccino viene somministrato entro 72 ore dopo l'esposizione. Se, tuttavia, il vaccino viene somministrato pochi giorni prima dell'esposizione, può essere garantita una protezione sostanziale. Non esiste un'evidenza conclusiva che la vaccinazione di individui da poco tempo esposti alla parotite ed alla rosolia selvaggia fornirà protezione.

Efficacia nella pratica clinica

Più di 400 milioni di dosi della precedente formulazione di vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. sono state distribuite nel mondo (dal 1978 al 2003). L'impiego diffuso di una schedula vaccinale a 2 dosi negli Stati Uniti ed in paesi quali la Finlandia e la Svezia ha portato ad una riduzione > 99% dell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie interessate.

Ragazze adolescenti e donne adulte non in gravidanza

La vaccinazione di adolescenti suscettibili non in gravidanza e donne adulte in età fertile con il vaccino a virus vivo attenuato della rosolia è indicata a condizione che specifiche precauzioni siano adottate (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La vaccinazione di donne suscettibili di età post-puberale conferisce una protezione individuale contro infezioni da rosolia contratte successivamente durante la gravidanza, che, a sua volta, previene l'infezione del feto ed il conseguente danno da rosolia congenita.

I soggetti precedentemente non vaccinati di età superiore a 9 mesi che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili dovrebbero ricevere un vaccino contenente il virus della rosolia vivo attenuato (come M-M-RVAXPRO o un vaccino della rosolia monovalente) al fine di ridurre il rischio di esposizione della donna in gravidanza.

Individui possibilmente suscettibili alla parotite ed alla rosolia

M-M-RVAXPRO è preferibile per la vaccinazione di persone possibilmente suscettibili alla parotite e alla rosolia. Individui che richiedono la vaccinazione contro il morbillo possono essere vaccinati con M-M-RVAXPRO senza tener conto del loro stato immunitario verso la parotite e la rosolia nel caso in cui un vaccino monovalente del morbillo non sia prontamente disponibile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sorbitolo

Sodio fosfato

Potassio fosfato

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Medium 199 con sali di Hanks

Medium minimo di Eagle (MEM)

Sodio L-glutammato

Neomicina

Rosso Fenolo

Sodio bicarbonato

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente; tuttavia la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore quando refrigerato a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con ago presaldato, con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio copriago (gomma naturale), in confezioni da 1 e 10.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), senza ago, in confezioni da 1, 10 e 20.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), con uno o due aghi separati, in confezioni da 1, 10 e 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione impiegare il solvente fornito. Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido di colore giallo.

È importante utilizzare una siringa sterile separata ed un ago per ciascun paziente in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Istruzioni per la ricostituzione

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del solvente, della polvere o del vaccino ricostituito, differisce da quanto descritto sopra.

Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

Nel caso in cui siano disponibili due aghi: impiegare un ago per la ricostituzione del vaccino e l'altro ago per la somministrazione alla persona da vaccinare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2006

Data del rinnovo più recente: 11 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

M-M-RVAXPRO - Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino – Confezione da 1, 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)	non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC ₅₀ *
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

1 flaconcino monodose (polvere) + 1 flaconcino (solvente).

10 flaconcini monodose (polvere) + 10 flaconcini (solvente).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce

Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 8 ore se conservato in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

12. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/001 - confezione da 1

EU/1/06/337/002 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

M-M-RVAXPRO polvere per sospensione iniettabile

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso i.m. o s.c.

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD VACCINS

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per M-M-RVAXPRO

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD VACCINS

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

M-M-RVAXPRO - Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con ago presaldato –
Confezione da 1, 10

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)	non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC ₅₀ *
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) con ago

10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) con ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8 °C)
Non congelare
Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce
Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 8 ore se conservato in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

12. NUMERO (I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/003 - confezione da 1
EU/1/06/337/004 - confezione da 10

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

M-M-RVAXPRO - Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita senza ago – Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)	non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC ₅₀ *
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) senza ago

10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) senza ago

20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) senza ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8 °C)
Non congelare
Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce
Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 8 ore se conservato in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

12. NUMERO (I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/005 - confezione da 1
EU/1/06/337/006 - confezione da 10
EU/1/06/337/007 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

M-M-RVAXPRO - Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con un ago separato –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)	non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC ₅₀ *
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) +1 ago.

10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) +10 aghi.

20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) +20 aghi.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8 °C)
Non congelare
Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce
Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 8 ore se conservato in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/008 - confezione da 1
EU/1/06/337/009 - confezione da 10
EU/1/06/337/010 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

M-M-RVAXPRO - Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita con due aghi separati –
Confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *
Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)	non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC ₅₀ *
Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato)	non meno di 1×10^3 DICC ₅₀ *

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

1 flaconcino monodose (polvere) + 1 siringa preriempita (solvente) +2 aghi.

10 flaconcini monodose (polvere) + 10 siringhe preriempite (solvente) +20 aghi.

20 flaconcini monodose (polvere) + 20 siringhe preriempite (solvente) +40 aghi.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare o sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8 °C)
Non congelare
Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce
Dopo la ricostituzione, utilizzare immediatamente o entro 8 ore se conservato in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

12. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/011 - confezione da 1
EU/1/06/337/012 - confezione da 10
EU/1/06/337/013 - confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

M-M-RVAXPRO polvere per sospensione iniettabile in siringa preriempita

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso i.m. o s.c.

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD VACCINS

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per M-M-RVAXPRO

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

MSD VACCINS

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

M-M-RVAXPRO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile

Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino siate vaccinati, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è M-M-RVAXPRO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato M-M-RVAXPRO
3. Come usare M-M-RVAXPRO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare M-M-RVAXPRO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è M-M-RVAXPRO e a cosa serve

M-M-RVAXPRO è un vaccino contenente i virus attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite e della rosolia. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

M-M-RVAXPRO è indicato per aiutare lei o il suo bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite e la rosolia. Il vaccino può essere somministrato nei soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi. M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in circostanze speciali.

M-M-RVAXPRO può essere impiegato anche in caso di focolai di morbillo, o per la vaccinazione in post-esposizione, o per l'impiego in soggetti di età superiore ai 9 mesi precedentemente non vaccinati che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili, e per persone possibilmente suscettibili all'infezione da parotite e rosolia.

Anche se M-M-RVAXPRO contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite o rosolia in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato M-M-RVAXPRO

Non usi M-M-RVAXPRO:

- Se lei o il suo bambino è allergico ad uno dei componenti di questo vaccino (inclusa la neomicina o uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6).
- Se è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere *Gravidanza*).
- Se lei o il suo bambino presenta una malattia con febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre lieve non è di per sé motivo per rimandare la vaccinazione.
- Se lei o il suo bambino è affetto da tubercolosi attiva non trattata.
- Se lei o il suo bambino è affetto da alterazioni del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.

- Se lei o il suo bambino è in trattamento o state assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se lei o il suo bambino ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se lei o il suo bambino ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che la competenza immunitaria sua e del suo bambino non venga accertata.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che a lei o al suo bambino venga somministrato M-M-RVAXPRO, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Se lei o il suo bambino ha manifestato una reazione allergica alle uova o a qualsiasi alimento contenente uova.
- Se lei o il suo bambino ha una storia personale o una storia familiare di allergie o convulsioni (crisi).
- Se lei o il suo bambino ha avuto un effetto indesiderato dopo la vaccinazione contro il morbillo, la parotite o la rosolia (con vaccino monovalente o combinato, quale il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o M-M-RVAXPRO) che ha comportato facile formazione di lividi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Se lei o il suo bambino ha un'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) ma non manifestate sintomi da malattia da HIV. Lei o il Suo bambino dovete essere attentamente monitorati per morbillo, parotite e rosolia, poiché la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere paragrafo **Non usi M-M-RVAXPRO**).

Come per qualunque altro vaccino, M-M-RVAXPRO può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, o della rosolia, ma non è ancora malata, M-M-RVAXPRO potrebbe non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

M-M-RVAXPRO può essere somministrato a persone che sono state recentemente in contatto (entro i 3 giorni precedenti) con casi di morbillo e che possono essere nella fase di incubazione della malattia. Tuttavia, in questi casi è possibile che M-M-RVAXPRO non sempre prevenga lo sviluppo del morbillo.

Altri medicinali e M-M-RVAXPRO

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo o avete recentemente assunto altri medicinali (o altri vaccini).

Il medico potrebbe posticipare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (note come IG).

A seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO, le IG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal proprio medico.

Se è necessario eseguire il test della tubercolina, questo deve essere effettuato in qualsiasi momento prima, in contemporanea o da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO può essere somministrato con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A durante la stessa seduta vaccinale, in siti differenti di iniezione (ad es. l'altro braccio o l'altra gamba).

M-M-RVAXPRO può essere somministrato insieme ad alcuni vaccini di routine dell'infanzia che devono essere somministrati nello stesso periodo di tempo. Per vaccini che non possono essere somministrati allo stesso tempo, M-M-RVAXPRO deve essere somministrato 1 mese prima o 1 mese dopo la somministrazione di questi vaccini.

Gravidanza e allattamento

M-M-RVAXPRO non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza durante il primo mese successivo alla somministrazione del vaccino o in accordo ai consigli del proprio medico.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono informare il proprio medico. Il medico deciderà se somministrare M-M-RVAXPRO.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono informazioni che suggeriscono che M-M-RVAXPRO abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari.

M-M-RVAXPRO contiene sorbitolo.

Se è stato detto dal medico a lei o al suo bambino che avete un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi il medico prima che lei o il suo bambino siate vaccinati.

3. Come usare M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio. Per le iniezioni intramuscolari generalmente si preferisce l'area della coscia nei bambini più piccoli, mentre il braccio è il sito di iniezione preferito nei soggetti più adulti. M-M-RVAXPRO non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

M-M-RVAXPRO viene somministrato come segue:

Una dose viene somministrata ad una data stabilita generalmente a partire dai 12 mesi di età. In circostanze speciali la dose può essere somministrata a partire dai 9 mesi di età. Le ulteriori dosi devono essere somministrate in accordo alle raccomandazioni del medico. L'intervallo tra 2 dosi deve essere di almeno 4 settimane.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici e agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con l'impiego di M-M-RVAXPRO:

Frequenza	Effetto indesiderato
Molto comune (può interessare più di 1 soggetto vaccinato su 10)	<ul style="list-style-type: none">• Febbre (38,5°C o più alta).• Arrossamento al sito di iniezione; dolore al sito di iniezione; gonfiore al sito di iniezione.
Comune (può interessare da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100)	<ul style="list-style-type: none">• Eruzione cutanea (inclusa eruzione cutanea simile a quella del morbillo).• Ecchimosi al sito di iniezione.

<p>Non comune (può interessare da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Congestione nasale e mal di gola; infezione del tratto respiratorio superiore o infezione virale; naso che cola. • Pianto. • Diarrea, vomito. • Orticaria. • Eruzione cutanea al sito di iniezione.
<p>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite asettica (febbre, sensazione di nausea, vomito, cefalea, rigidità del collo e sensibilità alla luce); ingrossamento dei testicoli; infezione dell'orecchio medio; infiammazione delle ghiandole salivari; morbillo atipico (descritto in pazienti che hanno ricevuto un vaccino a virus ucciso del morbillo, generalmente prima del 1975). • Linfonodi ingrossati. • Maggiore tendenza alla formazione di ecchimosi e al sanguinamento. • Grave reazione allergica che può comportare difficoltà di respirazione, gonfiore facciale, gonfiore localizzato e gonfiore delle estremità degli arti. • Irritabilità. • Convulsioni (crisi) senza febbre; convulsioni (crisi) con febbre nei bambini; instabilità nel camminare; vertigini; malattie che comportano infiammazione del sistema nervoso (cervello e/o midollo spinale). • Una malattia caratterizzata da debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia, alle gambe, ed alla parte superiore del corpo (sindrome di Guillain-Barré). • Mal di testa; svenimento; disturbi nervosi che possono causare debolezza, formicolio o intorpidimento; disturbi al nervo dell'occhio. • Secrezione e prurito degli occhi con formazione di crosticine sulle palpebre (congiuntivite). • Infiammazione della retina (nell'occhio) con alterazioni della vista. • Sordità. • Tosse; infezione polmonare con o senza febbre. • Sensazione di malessere (nausea). • Prurito; infiammazione del tessuto adiposo sotto la pelle; macchie sottopelle a punta di spillo, piatte, di colore rosso o violaceo; area della pelle indurita, rialzata; malattia grave con ulcere o vescicole della pelle, alla bocca, agli occhi, e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson). • Dolore articolare e/o gonfiore (generalmente transitori e raramente cronici); dolore muscolare. • Bruciore e/o dolore puntorio di breve durata al sito di iniezione; vescicole e/o orticaria al sito di iniezione. • Sensazione di malessere generale; gonfiore; irritazione. • Infiammazione dei vasi sanguigni.

*Questi effetti indesiderati sono stati riportati con l'impiego di M-M-RVAXPRO o del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o dei suoi componenti monovalenti (singoli), durante l'impiego post-marketing e/o nel corso degli studi clinici.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare M-M-RVAXPRO

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non congelare il vaccino.

Una volta ricostituito con il solvente fornito, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente o conservato in frigorifero ed impiegato entro 8 ore.

Non getti alcun vaccino nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i vaccini che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene M-M-RVAXPRO

I principi attivi sono:

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

² Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Gli altri componenti sono:

Polvere:

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico (per aggiustare il pH) e sodio idrossido (per aggiustare il pH).

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di M-M-RVAXPRO e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito.

Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro.

M-M-RVAXPRO è disponibile in confezioni da 1 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lione, Francia.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@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.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@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: +80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo vaccino sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:Istruzioni per la ricostituzione

Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido di colore giallo.

Non utilizzare il vaccino ricostituito se nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del solvente, della polvere o del vaccino ricostituito, differisce da quanto descritto sopra.

Aspirare l'intero volume di solvente in una siringa. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

Nel caso in cui siano disponibili due aghi: impiegare un ago per la ricostituzione del vaccino e l'altro ago per la somministrazione alla persona da vaccinare.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione o di conservarlo in frigorifero ed impiegarlo entro 8 ore per ridurre al minimo la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 8 ore.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo alle normative locali.

Vedere anche il paragrafo 3 **Come usare M-M-RVAXPRO.**

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

M-M-RVAXPRO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino siate vaccinati, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è M-M-RVAXPRO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato M-M-RVAXPRO
3. Come usare M-M-RVAXPRO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare M-M-RVAXPRO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è M-M-RVAXPRO e a cosa serve

M-M-RVAXPRO è un vaccino contenente i virus attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia. Quando ad una persona viene somministrato il vaccino, il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) produrrà anticorpi contro i virus del morbillo, della parotite e della rosolia. Gli anticorpi aiutano a proteggersi contro le malattie causate da questi virus.

M-M-RVAXPRO è indicato per aiutare lei o il suo bambino a proteggersi contro il morbillo, la parotite e la rosolia. Il vaccino può essere somministrato nei soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi. M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in circostanze speciali.

M-M-RVAXPRO può essere impiegato anche in caso di focolai di morbillo, o per la vaccinazione in post-esposizione, o per l'impiego in soggetti di età superiore ai 9 mesi precedentemente non vaccinati che sono in contatto con donne in gravidanza suscettibili, e per persone possibilmente suscettibili all'infezione da parotite e rosolia.

Anche se M-M-RVAXPRO contiene virus vivi, questi sono troppo deboli per causare morbillo, parotite o rosolia in persone sane.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato M-M-RVAXPRO

Non usi M-M-RVAXPRO:

- Se lei o il suo bambino è allergico ad uno dei componenti di questo vaccino (inclusa la neomicina o uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6).
- Se è in gravidanza (inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione, vedere *Gravidanza*).
- Se lei o il suo bambino presenta una malattia con febbre superiore a 38,5°C; tuttavia, una febbre lieve non è di per sé motivo per rimandare la vaccinazione.
- Se lei o il suo bambino è affetto da tubercolosi attiva non trattata.
- Se lei o il suo bambino è affetto da alterazioni del sangue o qualsiasi tipo di tumore che interessi il sistema immunitario.

- Se lei o il suo bambino è in trattamento o state assumendo medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (fatta eccezione per i corticosteroidi a bassa dose in caso di terapia per l'asma o terapia sostitutiva).
- Se lei o il suo bambino ha il sistema immunitario indebolito a causa di una malattia (incluso AIDS).
- Se lei o il suo bambino ha un'anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che la competenza immunitaria sua e del suo bambino non venga accertata.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima che a lei o al suo bambino venga somministrato M-M-RVAXPRO, se la persona che deve essere vaccinata ha manifestato uno dei seguenti effetti:

- Se lei o il suo bambino ha manifestato una reazione allergica alle uova o a qualsiasi alimento contenente uova.
- Se lei o il suo bambino ha una storia personale o una storia familiare di allergie o convulsioni (crisi).
- Se lei o il suo bambino ha avuto un effetto indesiderato dopo la vaccinazione contro il morbillo, la parotite o la rosolia (con vaccino monovalente o combinato, quale il vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o M-M-RVAXPRO) che ha comportato facile formazione di lividi o sanguinamento più a lungo della norma.
- Se lei o il suo bambino ha un'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) ma non manifestate sintomi da malattia da HIV. Lei o il Suo bambino dovete essere attentamente monitorati per morbillo, parotite e rosolia, poiché la vaccinazione può essere meno efficace rispetto a persone non infette (vedere paragrafo **Non usi M-M-RVAXPRO**).

Come per qualunque altro vaccino, M-M-RVAXPRO può non proteggere completamente tutte le persone vaccinate. Inoltre, se la persona che deve essere vaccinata è già stata esposta al virus del morbillo, della parotite, o della rosolia, ma non è ancora malata, M-M-RVAXPRO potrebbe non essere sufficiente per prevenire la comparsa della malattia.

M-M-RVAXPRO può essere somministrato a persone che sono state recentemente in contatto (entro i 3 giorni precedenti) con casi di morbillo e che possono essere nella fase di incubazione della malattia. Tuttavia, in questi casi è possibile che M-M-RVAXPRO non sempre prevenga lo sviluppo del morbillo.

Altri medicinali e M-M-RVAXPRO

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo o avete recentemente assunto altri medicinali (o altri vaccini).

Il medico potrebbe posticipare la vaccinazione per almeno 3 mesi a seguito di trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline (note come IG).

A seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO, le IG non devono essere somministrate per 1 mese, a meno che non sia consigliato altrimenti dal proprio medico.

Se è necessario eseguire il test della tubercolina, questo deve essere effettuato in qualsiasi momento prima, in contemporanea o da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione con M-M-RVAXPRO.

M-M-RVAXPRO può essere somministrato con Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A durante la stessa seduta vaccinale, in siti differenti di iniezione (ad es. l'altro braccio o l'altra gamba).

M-M-RVAXPRO può essere somministrato insieme ad alcuni vaccini di routine dell'infanzia che devono essere somministrati nello stesso periodo di tempo. Per vaccini che non possono essere somministrati allo stesso tempo, M-M-RVAXPRO deve essere somministrato 1 mese prima o 1 mese dopo la somministrazione di questi vaccini.

Gravidanza e allattamento

M-M-RVAXPRO non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza durante il primo mese successivo alla somministrazione del vaccino o in accordo ai consigli del proprio medico.

Le donne che allattano o che hanno intenzione di allattare devono informare il proprio medico. Il medico deciderà se somministrare M-M-RVAXPRO.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono informazioni che suggeriscono che M-M-RVAXPRO abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari.

M-M-RVAXPRO contiene sorbitolo.

Se è stato detto dal medico a lei o al suo bambino che avete un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi il medico prima che lei o il suo bambino siate vaccinati.

3. Come usare M-M-RVAXPRO

M-M-RVAXPRO deve essere iniettato nel muscolo o sotto la cute nell'area esterna della coscia o nel braccio. Per le iniezioni intramuscolari generalmente si preferisce l'area della coscia nei bambini più piccoli, mentre il braccio è il sito di iniezione preferito nei soggetti più adulti. M-M-RVAXPRO non deve essere iniettato direttamente in un vaso sanguigno.

M-M-RVAXPRO viene somministrato come segue:

Una dose viene somministrata ad una data stabilita generalmente a partire dai 12 mesi di età. In circostanze speciali la dose può essere somministrata a partire dai 9 mesi di età. Le ulteriori dosi devono essere somministrate in accordo alle raccomandazioni del medico. L'intervallo tra 2 dosi deve essere di almeno 4 settimane.

Le istruzioni per la ricostituzione, rivolte ai medici e agli operatori sanitari, sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con l'impiego di M-M-RVAXPRO:

Frequenza	Effetto indesiderato
Molto comune (può interessare più di 1 soggetto vaccinato su 10)	<ul style="list-style-type: none">• Febbre (38,5°C o più alta).• Arrossamento al sito di iniezione; dolore al sito di iniezione; gonfiore al sito di iniezione.
Comune (può interessare da 1 a 10 soggetti vaccinati su 100)	<ul style="list-style-type: none">• Eruzione cutanea (inclusa eruzione cutanea simile a quella del morbillo).• Ecchimosi al sito di iniezione.

<p>Non comune (può interessare da 1 a 10 soggetti vaccinati su 1.000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Congestione nasale e mal di gola; infezione del tratto respiratorio superiore o infezione virale; naso che cola. • Pianto. • Diarrea, vomito. • Orticaria. • Eruzione cutanea al sito di iniezione.
<p>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meningite asettica (febbre, sensazione di nausea, vomito, cefalea, rigidità del collo e sensibilità alla luce); ingrossamento dei testicoli; infezione dell'orecchio medio; infiammazione delle ghiandole salivari; morbillo atipico (descritto in pazienti che hanno ricevuto un vaccino a virus ucciso del morbillo, generalmente prima del 1975). • Linfonodi ingrossati. • Maggiore tendenza alla formazione di ecchimosi e al sanguinamento. • Grave reazione allergica che può comportare difficoltà di respirazione, gonfiore facciale, gonfiore localizzato e gonfiore delle estremità degli arti. • Irritabilità. • Convulsioni (crisi) senza febbre; convulsioni (crisi) con febbre nei bambini; instabilità nel camminare; vertigini; malattie che comportano infiammazione del sistema nervoso (cervello e/o midollo spinale). • Una malattia caratterizzata da debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia, alle gambe, ed alla parte superiore del corpo (sindrome di Guillain-Barré). • Mal di testa; svenimento; disturbi nervosi che possono causare debolezza, formicolio o intorpidimento; disturbi al nervo dell'occhio. • Secrezione e prurito degli occhi con formazione di crosticine sulle palpebre (congiuntivite). • Infiammazione della retina (nell'occhio) con alterazioni della vista. • Sordità. • Tosse; infezione polmonare con o senza febbre. • Sensazione di malessere (nausea). • Prurito; infiammazione del tessuto adiposo sotto la pelle; macchie sottopelle a punta di spillo, piatte, di colore rosso o violaceo; area della pelle indurita, rialzata; malattia grave con ulcere o vescicole della pelle, alla bocca, agli occhi, e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson). • Dolore articolare e/o gonfiore (generalmente transitori e raramente cronici); dolore muscolare. • Bruciore e/o dolore puntorio di breve durata al sito di iniezione; vescicole e/o orticaria al sito di iniezione. • Sensazione di malessere generale; gonfiore; irritazione. • Infiammazione dei vasi sanguigni.

*Questi effetti indesiderati sono stati riportati con l'impiego di M-M-RVAXPRO o del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., o dei suoi componenti monovalenti (singoli), durante l'impiego post-marketing e/o nel corso degli studi clinici.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare M-M-RVAXPRO

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non congelare il vaccino.

Una volta ricostituito con il solvente fornito, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente o conservato in frigorifero ed impiegato entro 8 ore.

Non getti alcun vaccino nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i vaccini che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene M-M-RVAXPRO

I principi attivi sono:

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*

Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

² Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Gli altri componenti sono:

Polvere:

Sorbitolo, sodio fosfato, potassio fosfato, saccarosio, gelatina idrolizzata, medium 199 con sali di Hanks, medium minimo di Eagle (MEM), sodio L-glutammato, neomicina, rosso fenolo, sodio bicarbonato, acido cloridrico (per aggiustare il pH) e sodio idrossido (per aggiustare il pH).

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di M-M-RVAXPRO e contenuto della confezione

Il vaccino è una polvere per sospensione iniettabile contenuta in un flaconcino monodose, che deve essere ricostituita con il solvente fornito.

Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. La polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro.

M-M-RVAXPRO è disponibile in confezioni da 1, 10 e 20, con o senza aghi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lione, Francia.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693

(+32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420.233.010.111

dpoc_czechslovak@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@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

clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@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: +80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo vaccino sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:Istruzioni per la ricostituzione

Il solvente si presenta come un liquido limpido incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido limpido di colore giallo.

Non utilizzare il vaccino ricostituito se nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del solvente, della polvere o del vaccino ricostituito, differisce da quanto descritto sopra.

Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

Nel caso in cui siano disponibili due aghi: impiegare un ago per la ricostituzione del vaccino e l'altro ago per la somministrazione alla persona da vaccinare.

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione o di conservarlo in frigorifero ed impiegarlo entro 8 ore per ridurre al minimo la perdita di efficacia. Eliminare il vaccino ricostituito se non utilizzato entro 8 ore.

Non congelare il vaccino ricostituito.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo alle normative locali.

Vedere anche il paragrafo 3 **Come usare M-M-RVAXPRO.**

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per i vaccini morbillo/parotite/rosolia (vivi, attenuati), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato un'analisi dei report con PT (termine preferito) "Pianto". In base ai dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nella popolazione pediatrica "pianto" è stato riportato durante gli studi clinici, nei dati post-marketing e nei report di letteratura come reazione avversa al farmaco (ADR).

In aggiunta, e come precedentemente evidenziato dal 1 giugno 2010 fino al 5 febbraio 2016, il Centro di Farmacovigilanza Olandese (Lareb) ha ricevuto 327 report del termine preferito (PT) MedDRA® "Pianto" a seguito di immunizzazione con il vaccino MMR. Si stima che ogni anno siano stati esposti 171.000 lattanti. In 297 report può essere determinato un preciso momento di insorgenza. Il 71 % (212 dei 297) dei report ha considerato il pianto con un tempo di insorgenza di più di 24 ore. La maggior parte dei casi di pianto si è verificata da 6 a 10 giorni dopo la vaccinazione. Il periodo di latenza sembra corrispondere al tempo di insorgenza del malessere generale che spesso si verifica dopo la vaccinazione MMR.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concluso che la valutazione sia dello studio clinico che dei dati post-marketing (incluso il sistema EVDAS, *EudraVigilance Data Analysis System*) per MMR, così come la valutazione della letteratura, non hanno fornito una prova che suggerisca una relazione causale tra MMR e il pianto, e pertanto, al momento non è necessario un aggiornamento dello stampato. La conclusione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è stata approvata dal PRAC. Pertanto, sulla base delle suddette informazioni, il PRAC raccomanda una variazione al paragrafo 4.8 per l'aggiunta di "Pianto" con frequenza "non comune".

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sui vaccini morbillo/parotite/rosolia (vivi, attenuati) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente vaccini morbillo/parotite/rosolia (vivi, attenuati) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.