

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

M-M-RVAXPRO prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem.
Vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (živá).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rozpuštění obsahuje jedna dávka (0,5 ml):

Virus morbillorum ¹ vivum attenuatum kmene Enders' Edmonston	ne méně než 1×10^3 CCID ₅₀ *
Virus parotitidis ¹ vivum attenuatum kmene Jeryl Lynn™ (hladina B)	ne méně než $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
Virus rubeolae ² vivum attenuatum kmene Wistar RA 27/3	ne méně než 1×10^3 CCID ₅₀ *

* 50 % infekční dávka buněčné kultury.

¹ vyrobeno na buňkách kuřecích embryí.

² vyrobeno na lidských diploidních plicních WI-38 fibroblastech.

Vakcína může obsahovat stopy rekombinantního lidského albuminu (rHA).
Tato vakcína obsahuje stopová množství neomycinu. Viz bod 4.3.

Pomocné látky:

Vakcína obsahuje 14,5 mg sorbitolu. Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem.

Před rozpuštěním je prášek světle žlutá kompaktní krystalická hmota a rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína M-M-RVAXPRO je indikována pro současné očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám u jedinců ve věku od 12 měsíců (viz bod 4.2).

Přípravek M-M-RVAXPRO lze za zvláštních podmínek podávat dětem od 9 měsíců věku (viz bod 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro použití při propuknutí spalniček v populaci nebo pro vakcinaci po expozici nebo pro použití u předtím nevakcinovaných jedinců starších než 9 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami a osob, které jsou pravděpodobně vnímavé k příušnicím a zarděnkám, viz bod 5.1.

Vakcínu M-M-RVAXPRO je nutno používat na základě oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 12 měsíců nebo starší:

Jedinci ve věku 12 měsíců nebo starší by měli dostat jednu dávku ve zvoleném termínu. Druhá dávka by měla být podána alespoň 4 týdny po první dávce v závislosti na oficiálním doporučení. Druhá dávka je určena pro jedince, kteří z nějakého důvodu nereagovali na první dávku.

Děti mezi 9 a 12 měsíci věku:

Data o imunogenitě a bezpečnosti ukazují, že přípravek M-M-RVAXPRO lze podávat dětem ve věku mezi 9 a 12 měsíci, v souladu s oficiálními doporučeními nebo pokud se má za to, že časná ochrana je nezbytná (např. Jesle, vzplanutí spalniček nebo cesta do oblastí s vysokou prevalencí spalniček). Takovéto děti musí být v souladu s oficiálními doporučeními přeočkovány ve věku 12 až 15 měsíců. V souladu s oficiálními doporučeními je nutno zvážit další dávku vakcíny obsahující spalničky (viz body 4.4 a 5.1).

Děti ve věku nižším než 9 měsíců:

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti při použití M-M-RVAXPRO u dětí mladších než 9 měsíců.

Způsob podání

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulárně (i.m.) nebo subkutánně (s.c.).

Preferovanými injekčními místy jsou anterolaterální oblast stehna u mladších dětí a oblast deltového svalu (horní část paže) u starších dětí, dospívajících a dospělých.

Vakcínu je nutno aplikovat subkutánně u pacientů s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace.

Opatření při zácházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním a návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

NEAPLIKOVAT INTRAVASKULÁRNĚ.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza přecitlivělosti na kteroukoliv vakcínu proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám nebo na kteroukoliv pomocnou látku včetně neomycinu (viz body 2, 4.4 a 6.1).

Těhotenství. Dále je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyhnout otěhotnění (viz bod 4.6).

Vakcinace musí být odložena během jakéhokoliv onemocnění s horečkou > 38,5 °C.

Aktivní neléčená tuberkulóza. U dětí léčených na tuberkulózu nedošlo k exacerbaci choroby, pokud byly imunizovány vakcínou obsahující živý spalničkový virus. O účinku vakcín obsahujících virus spalniček na děti s neléčenou tuberkulózou nebyly dosud hlášeny žádné studie.

Krevní dyskrázie, leukémie, lymfomy jakéhokoliv typu nebo jiné maligní novotvary ovlivňující hematopoetický a lymfatický systém.

Současná imunosupresivní terapie (včetně vysokých dávek kortikoidů). Přípravek M-M-RVAXPRO není kontraindikován u jedinců, kteří užívají lokálně nebo parenterálně nízké dávky kortikosteroidů (např. jako profylaxe astmatu nebo substituční terapie).

Humorální nebo buněčná (primární nebo získaná) imunodeficience, včetně hypogamaglobulinemie a dysgamaglobulinemie a AIDS nebo symptomatická HIV infekce nebo věkově specifické procento CD4+ T-lymfocytů < 25 % (viz bod 4.4). U jedinců s těžkou poruchou imunity, kterým byla nedopatřením aplikována vakcína obsahující virus spalniček, byla popsána spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (measles inclusion body encephalitis), pneumonitida a fatální průběh jako přímý důsledek diseminované infekce virem spalniček z vakcíny.

Rodinná anamnéza vrozené nebo dědičné imunodeficience, pokud není prokázána dostatečná imunita potenciálního příjemce vakcíny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny vždy pohotově k dispozici odpovídající léčba (viz bod 4.8).

U dospělých a dospívajících s alergiemi v anamnéze může být zvýšené riziko anafylaktických a anafylaktoidních reakcí. Následně po vakcinaci se pro zjištění časných příznaků takových reakcí doporučuje pečlivé sledování.

Protože se vakcíny s živými virem spalniček a s živými virem příušnic připravují v kultuře buněk kuřecích zárodků, u osob s anamnézou anafylaktických, anafylaktoidních nebo jiných okamžitých reakcí (např. kopřivka, otoky úst a hrdla, obtížné dýchání, hypotenze nebo šok) po požití vajec může existovat zvýšené riziko okamžitých reakcí přecitlivělosti. V takových případech je nutno před vakcinací pečlivě zvážit možný poměr rizika a léčebného přínosu.

Aplikace vakcíny M-M-RVAXPRO osobám s osobní nebo rodinnou anamnézou křečí nebo s anamnézou poranění mozku si vyžaduje značnou opatrnost. Lékař musí být připraven na zvýšení teploty, k němuž dochází po vakcinaci (viz bod 4.8).

Děti ve věku 9 až 12 měsíců očkované vakcínou obsahující spalničky během vzplanutí spalniček nebo z jiného důvodu, nemusí na vakcínu reagovat v důsledku přítomnosti protilátek v oběhu pocházejících od matky a/nebo nezralosti imunitního systému (viz body 4.2 a 5.1).

Tato vakcína obsahuje jako pomocnou látku 14,5 mg sorbitolu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy nesnášenlivosti fruktózy nesmějí tuto vakcínu užívat.

Trombocytopenie

Vakcínu je nutno podat subkutánně jedincům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace, protože u těchto jedinců může dojít po intramuskulárním podání ke krvácení.

U jedinců s trombocytopenií se po vakcinaci může rozvinout vážnější trombocytopenie. Navíc u jedinců, u nichž došlo k trombocytopenii po první dávce vakcíny M-M-RVAXPRO (nebo po její složce) se může po opakovaných dávkách trombocytopenie rozvinout. Ke zjištění nutnosti podání dalších případných dávek vakcíny lze zjistit sérologický stav jedince. V takových případech je třeba před dalším očkováním vakcínou M-M-RVAXPRO pečlivě stanovit poměr případného rizika a přínosu (viz bod 4.8).

Jiné

Jedinci, o nichž je známo, že jsou infikováni virem lidské imunodeficience a jsou bez těžké poruchy imunity, mohou být očkováni. Tito očkovaní však musí být pozorně sledováni s ohledem na spalničky, příušnice a zarděnky, protože vakcinace může být u těchto pacientů méně efektivní než u osob, které nejsou infikovány virem lidské imunodeficience (viz bod 4.3).

Očkování vakcínou M-M-RVAXPRO nemusí zajistit ochranu všech očkovaných jedinců.

Přenos

U většiny vnímavých jedinců docházelo 7 až 28 dní po očkování k vylučování malých množství živého oslabeného viru zarděnek z nosu nebo hrdla. Neexistují žádné potvrzené důkazy o tom, že by

se tento virus přenášel na vnímavé osoby, které jsou ve styku s očkovanými jedinci. Přenos těsným osobním kontaktem, i když se uznává jako teoretická možnost, se proto nepovažuje za významné riziko; byl však zaznamenán přenos viru zarděnek z vakcíny na kojence mateřským mlékem bez důkazu klinických projevů onemocnění (viz bod 4.6).

Neobjevily se žádné zprávy o přenosu více oslabeného kmene Enders' Edmonston viru spalniček ani kmene Jeryl Lynn™ viru příušnic z očkovaných na vnímavé jedince, kteří s těmito osobami přišli do styku.

Interference s laboratorními testy: viz bod 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunoglobulin

Imunoglobulin (IG) nesmí být podáván současně s vakcínou M-M-RVAXPRO.

Podávání imunoglobulinů současně s vakcínou M-M-RVAXPRO může negativně ovlivnit očekávanou imunitní odpověď. Po transfuzi krve nebo plazmy nebo po podání imunoglobulinů (IG) je nutno očkování odložit alespoň o 3 měsíce.

Podávání krevních produktů obsahujících protilátky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, včetně imunoglobulinových preparátů je třeba se vyvarovat během 1 měsíce po dávce vakcíny M-M-RVAXPRO, pokud to není nezbytné.

Laboratorní testy

Objevily se zprávy, že samostatné podání vakcín obsahujících živé oslabené viry spalniček, příušnic a zarděnek může vést k dočasnému snížení citlivosti na tuberkulinový kožní test. Proto, pokud je nutno tuberkulinový test provést, je třeba učinit tak kdykoli před vakcinací přípravkem M-M-RVAXPRO, současně s ní nebo 4 až 6 týdnů po vakcinaci.

Použití s dalšími vakcínami

V současné době nebyly provedeny žádné specifické studie zabývající se současným podáváním M-M-RVAXPRO a dalších vakcín. Bylo však prokázáno, že vakcína M-M-RVAXPRO má podobné profily bezpečnosti a imunogenity jako předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc., proto se mohou vzít v úvahu zkušenosti s touto vakcínou.

Publikované klinické údaje podporují současné podávání předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc., s dalšími dětskými vakcinacemi, včetně DTaP (nebo DTwP), IPV (nebo OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* typu b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* typu b s vakcínou proti hepatitidě B) a VAR (neštovice). Vakcína M-M-RVAXPRO musí být podávána buď současně do odlišných injekčních míst nebo 1 měsíc před nebo 1 měsíc po podání jiných živých virových vakcín.

Na základě klinických studií tetravalentní vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím a předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, kterou vyráběla firma Merck & Co., Inc., lze vakcínu M-M-RVAXPRO podávat současně (ale do odlišných míst) s vakcínou Prevenar a/nebo vakcínou proti hepatitidě A. V těchto klinických studiích bylo prokázáno, že imunitní odpovědi nebyly ovlivněny a že celkové bezpečnostní profily byly podobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie s vakcínou M-M-RVAXPRO. Není známo, zda podání vakcíny M-M-RVAXPRO těhotné ženě může poškodit plod nebo ovlivnit reprodukční schopnost. Proto se vakcína nesmí aplikovat těhotným ženám; navíc je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyvarovat otěhotnění (viz bod 4.3).

Při udílení pokynů ženám, které byly nedopatřením během těhotenství očkovány nebo které otěhotněly do 3 měsíců po očkování, musí mít lékař na paměti následující: 1. V desetiletém průzkumu zahrnujícím přes 700 těhotných žen očkovaných vakcínou proti zarděnkám do 3 měsíců před početím nebo po něm (z uvedeného počtu byl u 189 použit kmen Wistar RA 27/3), nevykazoval žádný novorozenec abnormality srovnatelné se syndromem vrozených zarděnek; 2. Infekce příušnicemi v prvním trimestru těhotenství může zvýšit výskyt spontánních potratů. I když se ukázalo, že virus vakcíny příušnic infikuje placentu a plod, neexistují důkazy o tom, že u člověka způsobuje vrozené malformace; 3. Podle zpráv zvyšuje infikování divokým virem spalniček během těhotenství riziko pro plod. U žen infikovaných divokým virem spalniček během těhotenství byl pozorován zvýšený počet spontánních potratů, porodů mrtvých dětí, vrozených vad a předčasných porodů. Odpovídající studie infekce virem oslabeného (vakcínového) kmene spalniček v těhotenství nebyly provedeny. Lze se však oprávněně domnívat, že vakcínový kmen viru také dokáže vyvíjet nežádoucí účinky na plod.

Pozn.: Oficiální doporučení ohledně čekací doby pro vyvarování se otěhotnění po očkování se mohou lišit.

Kojení

Studie ukázaly, že kojící ženy po porodu, očkované vakcínou s živým oslabeným virem zarděnek, mohou vylučovat virus do mateřského mléka a přenést jej na kojence. Žádný z kojenců se sérologicky potvrzenou infekcí zarděnkami netrpěl symptomatickým onemocněním. Není známo, zda se virus vakcíny proti spalničkám nebo příušnicím vylučuje do mateřského mléka; proto je třeba při rozhodování o aplikaci vakcíny M-M-RVAXPRO kojící ženě postupovat opatrně.

Fertilita

Vakcína M-M-RVAXPRO nebyla ve studiích fertility hodnocena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U přípravku M-M-RVAXPRO se předpokládá, že nemá žádný vliv nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byla vakcína M-M-RVAXPRO podána 1 965 dětem (viz bod 5.1) a celkový profil bezpečnosti byl srovnatelný s předcházející formulací vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběnou společností Merck & Co., Inc.

V klinické studii dostalo 752 dětí M-M-RVAXPRO buď intramuskulárně nebo subkutánně. Celkový profil bezpečnosti kteréhokoli způsobu podání byl srovnatelný, i když reakce v místě podání injekce byly méně časté u i.m. skupiny (15,8 %) ve srovnání se s.c. skupinou (25,8 %).

Byly vyhodnoceny všechny nežádoucí účinky u 1 940 dětí. Z těchto dětí byly u jedinců po očkování vakcínou M-M-RVAXPRO pozorovány nežádoucí účinky související s vakcínou shrnuté v části b (kromě jednotlivých hlášených případů s četností < 0,2 %).

V porovnání s první dávkou není druhá dávka vakcíny M-M-RVAXPRO doprovázena zvýšením incidence a závažnosti klinických symptomů, včetně symptomů poukazujících na hypersenzitivní reakce.

Navíc jsou k dispozici jiné nežádoucí účinky hlášené po uvedení vakcíny M-M-RVAXPRO na trh a/nebo v klinických studiích a po uvedení na trh předchozí formulace monovalentní a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc., bez ohledu na příčinnou souvislost nebo četnost výskytu, přičemž jsou uvedeny v části b (četnost výskytu *není známa*). Tyto údaje byly hlášeny na základě více než 400 milionů celosvětově distribuovaných dávek.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání vakcíny M-M-RVAXPRO byly: horečka (38,5 °C nebo vyšší); reakce v místě injekce včetně bolesti, otoku a zarudnutí.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou pod záhlavími četnosti seřazeny dle následující zvyklosti:

[velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)], není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Nežádoucí účinky	Četnost
<i>Infekce a infestace</i>	
Nasofaringitida, infekce horních dýchacích cest nebo virové infekce	Méně časté
Aseptická meningitida [†] , atypické spalničky, epididymitida, orchitida, otitis media, parotitida, rinitida, subakutní sklerotizující panencefalitida [†]	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Regionální lymfadenopatie, trombocytopenie	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Anafylaktoidní reakce, anafylaxe a příbuzné jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém	Není známo
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Podrážděnost	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Afebrilní křeče nebo záchvaty křečí, ataxie, točení hlavy, encefalitida [†] , encefalopatie [†] , febrilní křeče (u dětí), Guillain-Barreho syndrom, bolesti hlavy, spalničková encefalitida s inkluzními tělisky (Measles inclusion body encephalitis - MIBE) (viz bod 4.3), oční obrny, zánět očního nervu, paraestézie, polyneuritida, polyneuropatie, retrobulbární neuritida, synkopa	Není známo
<i>Poruchy oka</i>	
Konjunktivitida, retinitida	Není známo
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Nervová hluchota	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Rinorea	Méně časté
Bronchiální spasmus, kašel, pneumonie, pneumonitida (viz bod 4.3), bolest v krku	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Průjem nebo zvracení	Méně časté
Nauzea	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	

Morbiliformní vyrážka nebo jiné vyrážky	Časté
Kopřivka	Méně časté
Paniculitida, purpura, zduření kůže, Stevens-Johnsonův syndrom, svědění	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Artritida [†] a/nebo artralgie [†] (obvykle přechodná a vzácně chronická), myalgie	Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Horečka (38,5 °C nebo vyšší), zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce a otok v místě injekce	Velmi časté
Tvorba modřin v místě injekce	Časté
Vyrážka v místě injekce	Méně časté
Krátké pálení nebo píchání v místě injekce, horečka (38,5 °C nebo vyšší), celkový pocit nemoci, papilitida, periferní edém, otok, napětí, puchýřky v místě injekce, otok a zarudnutí v místě injekce	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>	
Vaskulitida	Není známo

[†] viz část c

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Aseptická meningitida

Po vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly hlášeny případy aseptické meningitidy. I když byla prokázána příčinná souvislost mezi jinými kmeny vakcín proti příušnicím a aseptickou meningitidou, není o souvislosti vakcíny proti příušnicím Jeryl Lynn™ a aseptickou meningitidou k dispozici žádný důkaz.

Encefalitida a encefalopatie

Encefalitida a encefalopatie, kromě subakutní sklerotizující panencefalitidy, byly hlášeny přibližně jednou na každé 3 miliony dávek vakcín obsahujících spalničky vyrobených firmou Merck & Co., Inc. Poregistrační sledování více než 400 milionů dávek, které byly distribuovány po celém světě za dobu téměř 25 let (v letech 1978 až 2003) ukazuje, že závažné nežádoucí účinky, jako je encefalitida a encefalopatie, jsou stále hlášeny vzácně. V žádném případě nebylo s konečnou platností prokázáno, že tyto reakce byly vakcínou zapříčiněny; údaje však naznačují možnost, že některé z těchto případů vakcínami proti spalničkám zapříčiněny být mohly.

Subakutní sklerotizující panencefalitida

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že vakcína proti spalničkám může způsobit subakutní sklerotizující panencefalitidu. Existují hlášení subakutní sklerotizující panencefalitidy u dětí, které neměly v anamnéze infekci divokým typem spalniček, ale které byly očkovány vakcínou proti spalničkám. Některé z těchto případů mohly být důsledkem nerozpoznaných spalniček v prvním roce života nebo případně očkování proti spalničkám. Výsledky retrospektivní studie s kontrolovanými případy provedené US Centers for Disease Control and Prevention ukazují, že celkový účinek vakcíny proti spalničkám chránil před subakutní sklerotizující panencefalitidou, přičemž riziko subakutní sklerotizující panencefalitidy bylo z podstaty přítomno.

Artralgie a/nebo artritida

Artralgie a/nebo artritida (obvykle přechodná a vzácně chronická) a polyneuritida jsou rysy infekce způsobené divokým typem zarděnek, přičemž jejich četnost a závažnost se mění s věkem a podle pohlaví, přičemž je nejvyšší u dospělých žen a nejnižší u dětí před pubertou. Po očkování dětí jsou reakce v kloubech obvykle méně časté (0 až 3 %) a krátce trvající. U žen je incidence artritidy a artralgie obecně vyšší než u dětí (12 až 20 %), přičemž reakce mají sklon být výraznější a dlouhodobější. Symptomy mohou přetrvávat měsíce nebo ve vzácných případech roky. U dospívajících dívek se reakce zdají být pokud jde o incidenci někde mezi dětmi a dospělými ženami.

Dokonce i u starších žen (35 až 45 let) jsou tyto reakce obecně dobře snášeny a vzácně narušují normální aktivity.

Chronická artritida

S divokým typem infekce zarděnek je spojována chronická artritida, přičemž je dávana do souvislosti s přetrvávajícím virem a/nebo virovým antigenem izolovaným z tělesných tkání. U očkovaných jedinců se chronické kloubní symptomy vyvinuly jen vzácně.

4.9 Předávkování

Podání vyšší než doporučené dávky přípravku M-M-RVAXPRO bylo hlášeno vzácně, přičemž profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s profilem pozorovaným při doporučené dávce přípravku M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BD52.

Zhodnocení imunogenity a klinické účinnosti

Srovnávací studie s 1 279 jedinci, kteří dostali vakcínu M-M-RVAXPRO nebo předchozí formulaci vakcíny (vyrobenou s lidským sérovým albuminem) proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběnou společností Merck & Co., Inc. ukazuje podobnou imunogenitu a bezpečnost u obou produktů.

Klinické studie s 284 trojitě seronegativními dětmi ve věku od 11 měsíců do 7 let ukázaly, že předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběná společností Merck & Co., Inc. má vysokou imunogenitu a je všeobecně dobře snášena. V těchto studiích jediná dávka vakcíny vyvolala inhibici hemaglutinace (HI) protilátek spalniček u 95 %, příušnic u 96 % a zarděnek u 99 % vnímavých osob.

Vyhodnocení imunogenity u dětí ve věku 9 až 12 měsíců v době první dávky

Na 1 620 zdravých subjektech hodnocení ve věku od 9 do 12 měsíců v době první dávky byla provedena klinická studie s kvadrivalentní vakcínou obsahující spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice vyrobenou firmou Merck & Co., Inc., podávanou ve dvoudávkovém schématu, přičemž jednotlivé dávky se podávaly s odstupem 3 měsíců. Bezpečnostní profil po 1. a 2. dávce byl u všech věkových kohort obecně srovnatelný.

V úplném analyzovaném souboru (očkované subjekty bez ohledu na výchozí titry protilátek) byly po 2. dávce vykázány vysoké míry séroprotektce proti příušnicím a zarděnkám dosahující více než 99 % bez ohledu na věk očkované osoby při první dávce. Po 2 dávkách byla míra séroprotektce proti spalničkám 98,1 %, pokud byla první dávka podána ve věku 11 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud byla první dávka podána ve věku 12 měsíců (bylo dosaženo cíle studie, že přípravek nebude horší). Po dvou dávkách byla míra séroprotektce proti spalničkám 94,6 %, pokud byla první dávka podána ve věku 9 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud byla první dávka podána ve věku 12 měsíců (cíle studie, že přípravek nebude horší, nebylo dosaženo).

Míry séroprotektce proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám v úplném analyzovaném souboru jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: míry séroprotektce proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám 6 týdnů po první dávce a 6 týdnů po druhé dávce kvadrivalentní vakcíny obsahující spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice vyrobené firmou Merck & Co., Inc. – úplný analyzovaný soubor

Valence (hladina séroprotekce)	Doba	Dávka 1 ve věku 9 měsíců/dávka 2 ve věku 12 měsíců N = 527	Dávka 1 ve věku 11 měsíců/dávka 2 ve věku 14 měsíců N = 480	Dávka 1 ve věku 12 měsíců/dávka 2 ve věku 15 měsíců N = 466
		Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotekce [95% interval spolehlivosti]
Spalničky (titr ≥ 255 mIU/ml)	Po dávce 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Po dávce 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Příušnice (titr ≥ 10 ELISA Ab jednotek/ ml)	Po dávce 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Po dávce 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Zarděnky (titr ≥ 10 IU/ml)	Po dávce 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Po dávce 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

Geometrická střední hodnota titrů po 2. dávce proti příušnicím a zarděnkám byla ve všech věkových kategoriích srovnatelná, zatímco geometrická střední hodnota titrů proti spalničkám byla nižší u subjektů hodnocení, kterým byla podána první dávka ve věku 9 měsíců ve srovnání se subjekty hodnocení, kterým byla první dávka podána ve věku 11 nebo 12 měsíců.

Srovnávací studie u 752 jedinců, kteří dostali M-M-RVAXPRO buď intramuskulárním nebo subkutánním podáním, prokázala podobný profil immunogenicity u obou způsobů podání.

Účinnost složek předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc. byla stanovena v sériích dvojité slepých kontrolovaných terénních studií, které prokázaly vysoký stupeň ochranné účinnosti, kterou poskytují jednotlivé složky vakcíny. Tyto studie také prokázaly, že tvorba protilátek v séru jako odpověď na vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám současně chrání před těmito onemocněními.

Vakcinace po expozici

Vakcinace jednotlivců vystavených divokému typu spalniček může zajistit ochranu, pokud je vakcína podána během 72 hodin po expozici. Pokud je vakcína podána několik málo dnů po expozici, je přesto zajištěna značná ochrana. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že vakcinace jedinců vystavených v poslední době divokému typu příušnic nebo divokému typu zarděnek zajistí ochranu.

Účinnost

Celosvětově bylo zatím distribuováno přes 400 miliónů dávek předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, které vyrobila společnost Merck & Co., Inc. (v letech 1978 až 2003). Široké použití dvoudávkového vakcinačního schématu v USA a v zemích jako například Finsko a Švédsko vedlo k více než 99 % snížení výskytu každého ze tří uvedených onemocnění.

Netěhotné dospívající a dospělé ženy

Vakcinace vnímavých netěhotných dospívajících a dospělých žen v plodném věku vakcínou s živým oslabeným virem zarděnek je indikována, pokud je zachována určitá opatrnost (viz body 4.4 a 4.6). Očkování vnímavých postpubertálních žen zajišťuje individuální ochranu proti následně získané

infekci zarděnkami během těhotenství, která postupně brání infekci plodu a následnému vrozenému poškození.

Dříve neočkovaní jedinci starší než 9 měsíců, kteří jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami by měli dostat vakcínu obsahující živý oslabený virus zarděnek (jako M-M-RVAXPRO nebo monovalentní vakcínu proti zarděnkám), aby se snížilo riziko expozice těhotné ženy.

Jedinci s možnou vnímavostí k příušnicím a zarděnkám

Vakcíně M-M-RVAXPRO je dáována přednost při vakcinaci osob, které mohou být vnímavé k příušnicím a zarděnkám. Jedinci, kteří vyžadují vakcinaci proti spalničkám mohou dostat vakcínu M-M-RVAXPRO bez ohledu na jejich imunitní stav vzhledem k příušnicím a zarděnkám, jestliže není monovalentní vakcína proti spalničkám rychle dostupná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sorbitol

Fosforečnan sodný

Fosforečnan draselný

Sacharosa

Hydrolyzovaná želatina

Živná půda M 199 s Hanksovými solemi

Živná půda MEM (Eagle)

Natrium-hydrogen-glutamát

Neomycin

Fenolsulfonftalein

Hydrogenuhličitan sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie kompatibility, nesmí se vakcína mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rozpuštění je nutno vakcínu okamžitě aplikovat; stabilita vakcíny při použití při zchlazení na 2 °C-8 °C po dobu 8 hodin však byla prokázána.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku s práškem uchovávejte v papírové krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (chlorbutylová pryž) ve velikostech balení po 1 a po 10.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním

K rekonstituci vakcíny používejte dodávané rozpouštědlo.

Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina. Před smísením s rozpouštědlem je prášek světle žlutá kompaktní krystalická hmota. Po úplné rekonstituci je vakcína čirá žlutá tekutina.

Aby se zabránilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou, je naprosto nezbytné u každého pacienta použít novou sterilní stříkačku a jehlu.

Pokyny k rekonstituci

Natáhněte celý objem rozpouštědla, do injekční stříkačky, která bude použita k rekonstituci a injekci. Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby došlo k důkladnému promíchání. Při zjištění drobných částic nebo pokud rozpouštědlo nebo prášek nebo rekonstituovaná vakcína vzhledově neodpovídá výše uvedenému popisu, nesmí se rekonstituovaná vakcína použít.

Celý obsah rozpuštěné vakcíny natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem vakcíny aplikujte.

Pokud jsou dodány dvě jehly: jednu použijte k rekonstituci vakcíny a druhou k podání vakcíny očkované osobě.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/337/001

EU/1/06/337/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

05/05/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

M-M-RVAXPRO prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce.

Vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (živá).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rozpuštění obsahuje jedna dávka (0,5 ml):

Virus morbillorum ¹ vivum attenuatum kmene Enders' Edmonston	ne méně než 1×10^3 CCID ₅₀ *
Virus parotitidis ¹ vivum attenuatum kmene Jeryl Lynn™ (hladina B)	ne méně než $12,5 \times 10^3$ CCID ₅₀ *
Virus rubeolae ² vivum attenuatum kmene Wistar RA 27/3	ne méně než 1×10^3 CCID ₅₀ *

* 50 % infekční dávka buněčné kultury.

¹ vyrobeno na buňkách kuřecích embryí.

² vyrobeno na lidských diploidních plicních WI-38 fibroblastech.

Vakcína může obsahovat stopy rekombinantního lidského albuminu (rHA).

Tato vakcína obsahuje stopová množství neomycinu. Viz bod 4.3.

Pomocné látky:

Vakcína obsahuje 14,5 mg sorbitolu. Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem v předplněné injekční stříkačce.

Před rozpuštěním je prášek světle žlutá kompaktní krystalická hmota a rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína M-M-RVAXPRO je indikována pro současné očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám u jedinců ve věku od 12 měsíců (viz bod 4.2).

Přípravek M-M-RVAXPRO lze za zvláštních podmínek podávat dětem od 9 měsíců věku (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro použití při propuknutí spalniček v populaci nebo pro vakcinaci po expozici nebo pro použití u předtím nevakcinovaných jedinců starších než 9 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami a osob, které jsou pravděpodobně vnímavé k příušnicím a zarděnkám, viz bod 5.1.

Vakcínu M-M-RVAXPRO je nutno používat na základě oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedinci ve věku 12 měsíců nebo starší:

Jedinci ve věku 12 měsíců nebo starší by měli dostat jednu dávku ve zvoleném termínu. Druhá dávka by měla být podána alespoň 4 týdny po první dávce v závislosti na oficiálním doporučení. Druhá dávka je určena pro jedince, kteří z nějakého důvodu nereagovali na první dávku.

Děti mezi 9 a 12 měsíci věku:

Data o imunogenitě a bezpečnosti ukazují, že přípravek M-M-RVAXPRO lze podávat dětem ve věku mezi 9 a 12 měsíci, v souladu s oficiálními doporučeními nebo pokud se má za to, že časná ochrana je nezbytná (např. jesle, vzplanutí spalniček nebo cesta do oblasti s vysokou prevalencí spalniček). Takovéto děti musí být v souladu s oficiálními doporučeními přeočkovány ve věku 12 až 15 měsíců. V souladu s oficiálními doporučeními je nutno zvážit další dávku vakcíny obsahující spalničky (viz body 4.4 a 5.1).

Děti ve věku nižším než 9 měsíců:

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti při použití M-M-RVAXPRO u dětí mladších než 9 měsíců.

Způsob podání

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulárně (i.m.) nebo subkutánně (s.c.).

Preferovanými injekčními místy jsou anterolaterální oblast stehna u mladších dětí a oblast deltového svalu (horní část paže) u starších dětí, dospívajících a dospělých.

Vakcínu je nutno aplikovat subkutánně u pacientů s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace.

Opatření při zácházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním a návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

NEAPLIKOVAT INTRAVASKULÁRNĚ.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza přecitlivělosti na kteroukoliv vakcínu proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám nebo na kteroukoliv pomocnou látku včetně neomycinu (viz body 2, 4.4 a 6.1).

Těhotenství. Dále je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyhnout otěhotnění (viz bod 4.6).

Vakcinace musí být odložena během jakéhokoliv onemocnění s horečkou > 38,5 °C.

Aktivní neléčená tuberkulóza. U dětí léčených na tuberkulózu nedošlo k exacerbaci choroby, pokud byly imunizovány vakcínou obsahující živý spalničkový virus. O účinku vakcín obsahujících virus spalniček na děti s neléčenou tuberkulózou nebyly dosud hlášeny žádné studie.

Krevní dyskrázie, leukémie, lymfomy jakéhokoliv typu nebo jiné maligní novotvary ovlivňující hematopoetický a lymfatický systém.

Současná imunosupresivní terapie (včetně vysokých dávek kortikoidů). Přípravek M-M-RVAXPRO není kontraindikován u jedinců, kteří užívají lokálně nebo parenterálně nízké dávky kortikosteroidů (např. jako profylaxe astmatu nebo substituční terapie).

Humorální nebo buněčná (primární nebo získaná) imunodeficience, včetně hypogamaglobulinemie a dysgamaglobulinemie a AIDS nebo symptomatická HIV infekce nebo věkově specifické procento CD4+ T-lymfocytů < 25 % (viz bod 4.4). U jedinců s těžkou poruchou imunity, kterým byla nedopatřením aplikována vakcína obsahující virus spalniček, byla popsána spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (measles inclusion body encephalitis), pneumonitida a fatální průběh jako přímý důsledek diseminované infekce virem spalniček z vakcíny.

Rodinná anamnéza vrozené nebo dědičné imunodeficience, pokud není prokázána dostatečná imunita potenciálního příjemce vakcíny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny vždy pohotově k dispozici odpovídající léčba (viz bod 4.8).

U dospělých a dospívajících s alergiemi v anamnéze může být zvýšené riziko anafylaktických a anafylaktoidních reakcí. Následně po vakcinaci se pro zjištění časných příznaků takových reakcí doporučuje pečlivé sledování.

Protože se vakcíny s živými viry spalniček a s živými viry příušnic připravují v kultuře buněk kuřecích zárodků, u osob s anamnézou anafylaktických, anafylaktoidních nebo jiných okamžitých reakcí (např. kopřivka, otoky úst a hrdla, obtížné dýchání, hypotenze nebo šok) po požití vajec může existovat zvýšené riziko okamžitých reakcí přecitlivělosti. V takových případech je nutno před vakcinací pečlivě zvážit možný poměr rizika a léčebného přínosu.

Aplikace vakcíny M-M-RVAXPRO osobám s osobní nebo rodinnou anamnézou křečí nebo s anamnézou poranění mozku si vyžaduje značnou opatrnost. Lékař musí být připraven na zvýšení teploty, k němuž dochází po vakcinaci (viz bod 4.8).

Děti ve věku 9 až 12 měsíců očkované vakcínou obsahující spalničky během vzplanutí spalniček nebo z jiného důvodu, nemusí na vakcínu reagovat v důsledku přítomnosti protilátek v oběhu pocházejících od matky a/nebo nezralosti imunitního systému (viz body 4.2 a 5.1).

Tato vakcína obsahuje jako pomocnou látku 14,5 mg sorbitolu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy nesnášenlivosti fruktózy nesmějí tuto vakcínu užívat.

Trombocytopenie

Vakcínu je nutno podat subkutánně jedincům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace, protože u těchto jedinců může dojít po intramuskulárním podání ke krvácení. U jedinců s trombocytopenií se po vakcinaci může rozvinout vážnější trombocytopenie. Navíc u jedinců, u nichž došlo k trombocytopenii po první dávce vakcíny M-M-RVAXPRO (nebo po její složce) se může po opakovaných dávkách trombocytopenie rozvinout. Ke zjištění nutnosti podání dalších případných dávek vakcíny lze zjistit sérologický stav jedince. V takových případech je třeba před dalším očkováním vakcínou M-M-RVAXPRO pečlivě stanovit poměr případného rizika a přínosu (viz bod 4.8).

Jiné

Jedinci, o nichž je známo, že jsou infikováni viry lidské imunodeficience a jsou bez těžké poruchy imunity, mohou být očkováni. Tito očkováni však musí být pozorně sledováni s ohledem na spalničky, příušnice a zarděnky, protože vakcinace může být u těchto pacientů méně efektivní než u osob, které nejsou infikovány viry lidské imunodeficience (viz bod 4.3).

Stejně jako v případě jakékoliv vakcíny nemusí očkování vakcínou M-M-RVAXPRO zajistit ochranu všech očkových jedinců.

Přenos

U většiny vnímavých jedinců docházelo 7 až 28 dní po očkování k vylučování malých množství živého oslabeného viru zarděnek z nosu nebo hrdla. Neexistují žádné potvrzené důkazy o tom, že by se tento virus přenášel na vnímavé osoby, které jsou ve styku s očkovanými jedinci. Přenos těsným osobním kontaktem, i když se uznává jako teoretická možnost, se proto nepovažuje za významné riziko; byl však zaznamenán přenos viru zarděnek z vakcíny na kojence mateřským mlékem bez důkazu klinických projevů onemocnění (viz bod 4.6).

Neobjevily se žádné zprávy o přenosu více oslabeného kmene Enders' Edmonston viru spalniček ani kmene Jeryl Lynn™ viru příušnic z očkovaných na vnímavé jedince, kteří s těmito osobami přišli do styku.

Interference s laboratorními testy: viz bod 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunoglobulin

Imunoglobulin (IG) nesmí být podáván současně s vakcínou M-M-RVAXPRO.

Podávání imunoglobulinů současně s vakcínou M-M-RVAXPRO může negativně ovlivnit očekávanou imunitní odpověď. Po transfuzi krve nebo plazmy nebo po podání imunoglobulinů (IG) je nutno očkování odložit alespoň o 3 měsíce.

Podávání krevních produktů obsahujících protilátky proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, včetně imunoglobulinových preparátů je třeba se vyvarovat během 1 měsíce po dávce vakcíny M-M-RVAXPRO, pokud to není nezbytné.

Laboratorní testy

Objevily se zprávy, že samostatné podání vakcín obsahujících živé oslabené viry spalniček, příušnic a zarděnek může vést k dočasnému snížení citlivosti na tuberkulinový kožní test. Proto, pokud je nutno tuberkulinový test provést, je třeba učinit tak kdykoli před vakcinací přípravkem M-M-RVAXPRO, současně s ní nebo 4 až 6 týdnů po vakcinaci.

Použití s dalšími vakcínami

V současné době nebyly provedeny žádné specifické studie zabývající se současným podáváním M-M-RVAXPRO a dalších vakcín. Bylo však prokázáno, že vakcína M-M-RVAXPRO má podobné profily bezpečnosti a imunogenity jako předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc., proto se mohou vzít v úvahu zkušenosti s touto vakcínou.

Publikované klinické údaje podporují současné podávání předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc., s dalšími dětskými vakcinacemi, včetně DTaP (nebo DTwP), IPV (nebo OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* typu b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* typu b s vakcínou proti hepatitidě B) a VAR (neštovice). M-M-RVAXPRO musí být podávána buď současně do odlišných injekčních míst nebo 1 měsíc před nebo 1 měsíc po podání jiných živých virových vakcín.

Na základě klinických studií tetravalentní vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím a předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, kterou vyráběla firma Merck & Co., Inc., lze vakcínu M-M-RVAXPRO podávat současně (ale do odlišných míst) s vakcínou Prevenar a/nebo vakcínou proti hepatitidě A. V těchto klinických studiích bylo prokázáno, že imunitní odpovědi nebyly ovlivněny a že celkové bezpečnostní profily byly podobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie s vakcínou M-M-RVAXPRO. Není známo, zda podání vakcíny M-M-RVAXPRO těhotné ženě může poškodit plod nebo ovlivnit reprodukční schopnost. Proto se vakcína nesmí aplikovat těhotným ženám; navíc je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyvarovat otěhotnění (viz bod 4.3).

Při udílení pokynů ženám, které byly nedopatřením během těhotenství očkovány nebo které otěhotněly do 3 měsíců po očkování, musí mít lékař na paměti následující: 1. V desetiletém průzkumu zahrnujícím přes 700 těhotných žen očkovaných vakcínou proti zarděnkám do 3 měsíců před početím nebo po něm (z uvedeného počtu byl u 189 použit kmen Wistar RA 27/3), nevykazoval žádný novorozenec abnormality srovnatelné se syndromem vrozených zarděnek; 2. Infekce příušnicemi v prvním trimestru těhotenství může zvýšit výskyt spontánních potratů. I když se ukázalo, že virus vakcíny příušnic infikuje placentu a plod, neexistují důkazy o tom, že u člověka způsobuje vrozené malformace; 3. Podle zpráv zvyšuje infikování divokým virem spalniček během těhotenství riziko pro plod. U žen infikovaných divokým virem spalniček během těhotenství byl pozorován zvýšený počet spontánních potratů, porodů mrtvých dětí, vrozených vad a předčasných porodů. Odpovídající studie infekce virem oslabeného (vakcínového) kmene spalniček v těhotenství nebyly provedeny. Lze se však oprávněně domnívat, že vakcínový kmen viru také dokáže vyvíjet nežádoucí účinky na plod.

Pozn.: Oficiální doporučení ohledně čekací doby pro vyvarování se otěhotnění po očkování se mohou lišit.

Kojení

Studie ukázaly, že kojící ženy po porodu, očkované vakcínou s živým oslabeným virem zarděnek, mohou vylučovat virus do mateřského mléka a přenést jej na kojence. Žádný z kojenců se sérologicky potvrzenou infekcí zarděnkami netrpěl symptomatickým onemocněním. Není známo, zda se virus vakcíny proti spalničkám nebo příušnicím vylučuje do mateřského mléka; proto je třeba při rozhodování o aplikaci vakcíny M-M-RVAXPRO kojící ženě postupovat opatrně.

Fertilita

Vakcína M-M-RVAXPRO nebyla ve studiích fertility hodnocena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U přípravku M-M-RVAXPRO se předpokládá, že nemá žádný vliv nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byla vakcína M-M-RVAXPRO podána 1 965 dětem (viz bod 5.1) a celkový profil bezpečnosti byl srovnatelný s předcházející formulací vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběnou společností Merck & Co., Inc.

V klinické studii dostalo 752 dětí M-M-RVAXPRO buď intramuskulárně nebo subkutánně. Celkový profil bezpečnosti kteréhokoli způsobu podání byl srovnatelný, i když reakce v místě podání injekce byly méně časté u i.m. skupiny (15,8 %) ve srovnání se s.c. skupinou (25,8 %).

Byly vyhodnoceny všechny nežádoucí účinky u 1 940 dětí. Z těchto dětí byly u jedinců po očkování vakcínou M-M-RVAXPRO pozorovány nežádoucí účinky související s vakcínou shrnuté v části b (kromě jednotlivých hlášených případů s četností < 0,2 %).

V porovnání s první dávkou není druhá dávka vakcíny M-M-RVAXPRO doprovázena zvýšením incidence a závažnosti klinických symptomů, včetně symptomů poukazujících na hypersenzitivní reakce.

Navíc jsou k dispozici jiné nežádoucí účinky hlášené po uvedení vakcíny M-M-RVAXPRO na trh a/nebo v klinických studiích a po uvedení na trh předchozí formulace monovalentní a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vyráběné společností Merck & Co., Inc., bez ohledu na příčinnou souvislost nebo četnost výskytu, přičemž jsou uvedeny v části b (četnost výskytu *není známa*). Tyto údaje byly hlášeny na základě více než 400 milionů celosvětově distribuovaných dávek.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání vakcíny M-M-RVAXPRO byly: horečka (38,5 °C nebo vyšší); reakce v místě injekce včetně bolesti, otoku a zarudnutí.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou pod záhlavími četnosti seřazeny dle následující zvyklosti:

[velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)], není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Nežádoucí účinky	Četnost
<i>Infekce a infestace</i>	
Nasofaringitida, infekce horních dýchacích cest nebo virové infekce	Méně časté
Aseptická meningitida [†] , atypické spalničky, epididymitida, orchitida, otitis media, parotitida, rinitida, subakutní sklerotizující panencefalitida [†]	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Regionální lymfadenopatie, trombocytopenie	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Anafylaktoidní reakce, anafylaxe a příbuzné jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém	Není známo
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Podrážděnost	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Afebrilní křeče nebo záchvaty křečí, ataxie, točení hlavy, encefalitida [†] , encefalopatie [†] , febrilní křeče (u dětí), Guillain-Barreho syndrom, bolesti hlavy, spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (Measles inclusion body encephalitis - MIBE) (viz bod 4.3), oční obrny, zánět očního nervu, paraestézie, polyneuritida, polyneuropatie, retrobulbární neuritida, synkopa	Není známo
<i>Poruchy oka</i>	
Konjunktivitida, retinitida	Není známo
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Nervová hluchota	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Rinorea	Méně časté
Bronchiální spasmus, kašel, pneumonie, pneumonitida (viz bod 4.3), bolest v krku	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Průjem nebo zvracení	Méně časté
Nauzea	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Morbiliiformní vyrážka nebo jiné vyrážky	Časté

Kopřivka	Méně časté
Paniculitida, purpura, zduření kůže, Stevens-Johnsonův syndrom, svědění	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Artritida [†] a/nebo artralgie [†] (obvykle přechodná a vzácně chronická), myalgie	Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Horečka (38,5 °C nebo vyšší), zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce a otok v místě injekce	Velmi časté
Tvorba modřin v místě injekce	Časté
Vyrážka v místě injekce	Méně časté
Krátké pálení nebo píchání v místě injekce, horečka (38,5 °C nebo vyšší), celkový pocit nemoci, papilitida, periferní edém, otok, napětí, puchýřky v místě injekce, otok a zarudnutí v místě injekce	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>	
Vaskulitida	Není známo

[†] viz část c

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Aseptická meningitida

Po vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly hlášeny případy aseptické meningitidy. I když byla prokázána příčinná souvislost mezi jinými kmeny vakcín proti příušnicím a aseptickou meningitidou, není o souvislosti vakcíny proti příušnicím Jeryl Lynn™ a aseptickou meningitidou k dispozici žádný důkaz.

Encefalitida a encefalopatie

Encefalitida a encefalopatie, kromě subakutní sklerotizující panencefalitidy, byly hlášeny přibližně jednou na každé 3 miliony dávek vakcín obsahujících spalničky vyrobených firmou Merck & Co., Inc. Poregistrační sledování více než 400 milionů dávek, které byly distribuovány po celém světě za dobu téměř 25 let (v letech 1978 až 2003) ukazuje, že závažné nežádoucí účinky, jako je encefalitida a encefalopatie, jsou stále hlášeny vzácně. V žádném případě nebylo s konečnou platností prokázáno, že tyto reakce byly vakcínou zapříčiněny; údaje však naznačují možnost, že některé z těchto případů vakcínami proti spalničkám zapříčiněny být mohly.

Subakutní sklerotizující panencefalitida

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že vakcína proti spalničkám může způsobit subakutní sklerotizující panencefalitidu. Existují hlášení subakutní sklerotizující panencefalitidy u dětí, které neměly v anamnéze infekci divokým typem spalniček, ale které byly očkovány vakcínou proti spalničkám. Některé z těchto případů mohly být důsledkem nerozpoznaných spalniček v prvním roce života nebo případně očkování proti spalničkám. Výsledky retrospektivní studie s kontrolovanými případy provedené US Centers for Disease Control and Prevention ukazují, že celkový účinek vakcíny proti spalničkám chránil před subakutní sklerotizující panencefalitidou, přičemž riziko subakutní sklerotizující panencefalitidy bylo z podstaty přítomno.

Artralgie a/nebo artritida

Artralgie a/nebo artritida (obvykle přechodná a vzácně chronická) a polyneuritida jsou rysy infekce způsobené divokým typem zarděnek, přičemž jejich četnost a závažnost se mění s věkem a podle pohlaví, přičemž je nejvyšší u dospělých žen a nejnižší u dětí před pubertou. Po očkování dětí jsou reakce v kloubech obvykle méně časté (0 až 3 %) a krátce trvající. U žen je incidence artritidy a artralgie obecně vyšší než u dětí (12 až 20 %), přičemž reakce mají sklon být výraznější a dlouhodobější. Symptomy mohou přetrvávat měsíce nebo ve vzácných případech roky. U dospívajících dívek se reakce zdají být pokud jde o incidenci někde mezi dětmi a dospělými ženami. Dokonce i u starších žen (35 až 45 let) jsou tyto reakce obecně dobře snášeny a vzácně narušují normální aktivity.

Chronická artritida

S divokým typem infekce zarděnek je spojována chronická artritida, přičemž je dávána do souvislosti s přetrvávajícím virem a/nebo virovým antigenem izolovaným z tělesných tkání. U očkovanych jedinců se chronické kloubní symptomy vyvinuly jen vzácně.

4.9 Předávkování

Podání vyšší než doporučené dávky přípravku M-M-RVAXPRO bylo hlášeno vzácně, přičemž profil nežádoucích účinků byl srovnatelný s profilem pozorovaným při doporučené dávce přípravku M-M-RVAXPRO.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BD52.

Zhodnocení imunogenity a klinické účinnosti

Srovnávací studie s 1 279 jedinci, kteří dostali vakcínu M-M-RVAXPRO nebo předchozí formulaci vakcíny (vyrobenou s lidským sérovým albuminem) proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběnou společností Merck & Co., Inc. ukazuje podobnou imunogenitu a bezpečnost u obou produktů.

Klinické studie s 284 trojitě seronegativními dětmi ve věku od 11 měsíců do 7 let ukázaly, že předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběná společností Merck & Co., Inc. má vysokou imunogenitu a je všeobecně dobře snášena. V těchto studiích jediná dávka vakcíny vyvolala inhibici hemaglutinace (HI) protilátek spalniček u 95 %, příušnic u 96 % a zarděnek u 99 % vnímavých osob.

Vyhodnocení imunogenity u dětí ve věku 9 až 12 měsíců v době první dávky

Na 1 620 zdravých subjektech hodnocení ve věku od 9 do 12 měsíců v době první dávky byla provedena klinická studie s kvadrivalentní vakcínou obsahující spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice vyrobenou firmou Merck & Co., Inc., podávanou ve dvoudávkovém schématu, přičemž jednotlivé dávky se podávaly s odstupem 3 měsíců. Bezpečnostní profil po 1. a 2. dávce byl u všech věkových kohort obecně srovnatelný.

V úplném analyzovaném souboru (očkované subjekty bez ohledu na výchozí titry protilátek) byly po 2. dávce vykázány vysoké míry séroprotekce proti příušnicím a zarděnkám dosahující více než 99 % bez ohledu na věk očkované osoby při první dávce. Po 2 dávkách byla míra séroprotekce proti spalničkám 98,1 %, pokud byla první dávka podána ve věku 11 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud byla první dávka podána ve věku 12 měsíců (bylo dosaženo cíle studie, že přípravek nebude horší). Po dvou dávkách byla míra séroprotekce proti spalničkám 94,6 %, pokud byla první dávka podána ve věku 9 měsíců, v porovnání s 98,9 %, pokud byla první dávka podána ve věku 12 měsíců (cíle studie, že přípravek nebude horší, nebylo dosaženo).

Míry séroprotekce proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám v úplném analyzovaném souboru jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: míry séroprotekce proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám 6 týdnů po první dávce a 6 týdnů po druhé dávce kvadrivalentní vakcíny obsahující spalničky, příušnice, zarděnky a plané neštovice vyrobené firmou Merck & Co., Inc. – úplný analyzovaný soubor

Valence (hladina séroprotekce)	Doba	Dávka 1 ve věku 9 měsíců/dávka 2 ve věku 12 měsíců N = 527	Dávka 1 ve věku 11 měsíců/dávka 2 ve věku 14 měsíců N = 480	Dávka 1 ve věku 12 měsíců/dávka 2 ve věku 15 měsíců N = 466
--------------------------------	------	---	--	--

		Míra séroprotektce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotektce [95% interval spolehlivosti]	Míra séroprotektce [95% interval spolehlivosti]
Spalničky (titr ≥ 255 mIU/ml)	Po dávce 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Po dávce 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Příušnice (titr ≥ 10 ELISA Ab jednotek/ ml)	Po dávce 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Po dávce 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Zarděnky (titr ≥ 10 IU/ml)	Po dávce 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Po dávce 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

Geometrická střední hodnota titrů po 2. dávce proti příušnicím a zarděnkám byla ve všech věkových kategoriích srovnatelná, zatímco geometrická střední hodnota titrů proti spalničkám byla nižší u subjektů hodnocení, kterým byla podána první dávka ve věku 9 měsíců ve srovnání se subjekty hodnocení, kterým byla první dávka podána ve věku 11 nebo 12 měsíců.

Srovnávací studie u 752 jedinců, kteří dostali M-M-RVAXPRO buď intramuskulárním nebo subkutánním podáním, prokázala podobný profil imunogenicity u obou způsobů podání.

Účinnost složek předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc. byla stanovena v sériích dvojité slepých kontrolovaných terénních studií, které prokázaly vysoký stupeň ochranné účinnosti, kterou poskytují jednotlivé složky vakcíny. Tyto studie také prokázaly, že tvorba protilátek v séru jako odpověď na vakcinaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám současně chrání před těmito onemocněními.

Vakcinace po expozici

Vakcinace jednotlivců vystavených divokému typu spalniček může zajistit ochranu, pokud je vakcína podána během 72 hodin po expozici. Pokud je vakcína podána několik málo dnů po expozici, je přesto zajištěna značná ochrana. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že vakcinace jedinců vystavených v poslední době divokému typu příušnic nebo divokému typu zarděnek zajistí ochranu.

Účinnost

Celosvětově bylo zatím distribuováno přes 400 miliónů dávek předchozí formulace vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, které vyrobila společnost Merck & Co., Inc. (v letech 1978 až 2003). Široké použití dvoudávkového vakcinačního schématu v USA a v zemích jako například Finsko a Švédsko vedlo k více než 99 % snížení výskytu každého ze tří uvedených onemocnění.

Netěhotné dospívající a dospělé ženy

Vakcinace vnímavých netěhotných dospívajících a dospělých žen v plodném věku vakcínou s živým oslabeným virem zarděnek je indikována, pokud je zachována určitá opatrnost (viz body 4.4 a 4.6). Očkování vnímavých postpubertálních žen zajišťuje individuální ochranu proti následně získané infekci zarděnkami během těhotenství, která postupně brání infekci plodu a následnému vrozenému poškození.

Dříve neočkovaní jedinci starší než 9 měsíců, kteří jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami by měli dostat vakcínu obsahující živý oslabený virus zarděnek (jako M-M-RVAXPRO nebo monovalentní vakcínu proti zarděnkám), aby se snížilo riziko expozice těhotné ženy.

Jedinci s možnou vnímavostí k příušnicím a zarděnkám

Vakcíně M-M-RVAXPRO je dáována přednost při vakcinaci osob, které mohou být vnímavé k příušnicím a zarděnkám. Jedinci, kteří vyžadují vakcinaci proti spalničkám mohou dostat vakcínu M-M-RVAXPRO bez ohledu na jejich imunitní stav vzhledem k příušnicím a zarděnkám, jestliže není monovalentní vakcína proti spalničkám rychle dostupná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sorbitol

Fosforečnan sodný

Fosforečnan draselný

Sacharosa

Hydrolyzovaná želatina

Živná půda M 199 s Hanksovými solemi

Živná půda MEM (Eagle)

Natrium-hydrogen-glutamát

Neomycin

Fenolsulfonftalein

Hydrogenuhličitan sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny studie kompatibility, nesmí se vakcína mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rozpuštění je nutno vakcínu okamžitě aplikovat; stabilita vakcíny při použití při zchlazení na 2 °C-8 °C po dobu 8 hodin však byla prokázána.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a převázejte chlazené (2 °C–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku s práškem uchovávejte v papírové krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s připojenou jehlou s pístovou zátkou (chlorbutylová pryž) a krytem jehly (přírodní pryž), ve velikostech balení po 1 a po 10.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (chlorbutylová pryž) avíčkem na špičce (styren-butadienová pryž), bez jehly, ve velikostech balení po 1, po 10 a po 20.

Prášek v injekční lahvičce (sklo) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo) s pístovou zátkou (chlorbutylová pryž) a víčkem na špičce (styren-butadienová pryž), s jednou nebo dvěma nepřipojenými jehlami, ve velikostech balení po 1, po 10 a po 20.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním

K rekonstituci vakcíny používejte dodávané rozpouštědlo.

Rozpouštědlo je čirá bezbarvá tekutina. Před smísením s rozpouštědlem je prášek světle žlutá kompaktní krystalická hmota. Po úplné rekonstituci je vakcína čirá žlutá tekutina.

Aby se zabránilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou, je naprosto nezbytné u každého pacienta použít novou sterilní stříkačku a jehlu.

Pokyny k rekonstituci

Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby došlo k důkladnému promíchání. Při zjištění drobných částic nebo pokud rozpouštědlo nebo prášek nebo rekonstituovaná vakcína vzhledově neodpovídá výše uvedenému popisu nesmí se rekonstituovaná vakcína použít.

Celý obsah rozpuštěné vakcíny natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem vakcíny aplikujte.

Pokud jsou dodány dvě jehly: jednu použijte k rekonstituci vakcíny a druhou k podání vakcíny očkované osobě.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/337/003
EU/1/06/337/004

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

05/05/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.