

## 1. IME ZDRAVILA

M-M-RVAXPRO prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (živo)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po pripravi cepiva en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Virus ošpic<sup>1</sup>, sev Enders' Edmonston (živ, oslabljen).....najmanj  $1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*  
Virus mumpsa<sup>1</sup>, sev Jeryl Lynn™ [nivo B] (živ, oslabljen).....najmanj  $12,5 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*  
Virus rdečk<sup>2</sup>, sev Wistar RA 27/3 (živ, oslabljen).....najmanj  $1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*

\* 50-odstotni infektivni odmerek na celični kulturi (CCID – »cell culture infectious dose«)

<sup>1</sup> pridobljen iz celic piščančjih zarodkov

<sup>2</sup> pridobljen iz humanih diploidnih pljučnih (WI-38) fibroblastov

Cepivo lahko v sledeh vsebuje rekombinantni humani albumin (rHA). Cepivo v sledeh vsebuje neomicin. Glejte poglavje 4.3.

Pomožne snovi:

Cepivo vsebuje 14,5 mg sorbitola. Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Pred rekonstitucijo je prašek svetlo rumen kompakten kristalni skupek, vehikel pa je bistra, brezbarvna tekočina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo M-M-RVAXPRO je indicirano za sočasno cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam v starosti od 12 mesecev dalje (glejte poglavje 4.2).

S cepivom M-M-RVAXPRO se lahko v posebnih primerih cepi dojenčke, starejše od 9 mesecev (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Uporaba pri izbruhih ošpic ali za poekspozicijsko cepljenje (cepljenje po izpostavitvi bolezni) ali uporaba pri predhodno necepljenih posameznikih, starejših od 9 mesecev, ki so v stiku z nosečnicami, dovzetnimi za ošpice, ter osebah, ki so verjetno dovzetne za mumps in rdečke, je opisana v poglavju 5.1.

Cepljenje s cepivom M-M-RVAXPRO je treba izvajati v skladu z uradnimi priporočili.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### **Odmerjanje**

#### Posamezniki, stari 12 mesecev ali več:

V starosti nad 12 mesecev cepimo na izbrani dan z enim odmerkom cepiva. V skladu z uradnimi priporočili se lahko cepi še z drugim odmerkom najmanj 4 tedne po prvem cepljenju. Drugi odmerek je namenjen posameznikom, pri katerih po prvem cepljenju iz kakršnegakoli vzroka ni prišlo do odziva.

#### Dojenčki, stari od 9 do 12 mesecev:

Podatki o imunogenosti in varnosti kažejo, da se s cepivom M-M-RVAXPRO lahko cepi dojenčke, stare od 9 do 12 mesecev, v skladu z uradnimi priporočili ali kadar je nujna zgodnja zaščita (npr. če hodijo v vrtec, v primeru izbruha bolezni ali potovanja na področje z visoko prevalenco ošpic). Te dojenčke je treba ponovno cepiti v starosti od 12 do 15 mesecev. Cepljenje z dodatnim odmerkom cepiva, ki vsebuje virus ošpic, se mora opraviti glede na uradna priporočila (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Dojenčki, mlajši od 9 mesecev:

Podatkov o učinkovitosti in varnosti cepiva M-M-RVAXPRO za uporabo pri otrocih, mlajših od 9 mesecev, trenutno ni na voljo.

### **Način uporabe**

Cepivo je treba injicirati intramuskularno (i.m.) ali subkutano (s.c.).

Najprimernejše mesto za injiciranje pri mlajših otrocih je anterolateralno področje stegna, pri starejših otrocih, mladostnikih in odraslih pa deltoidno področje nadlakti. Pri bolnikih s trombocitopenijo ali kakršnokoli drugo motnjo koagulacije je treba cepivo injicirati subkutano.

Za previdnostne ukrepe potrebne pred ravnanjem s cepivom ali dajanjem cepiva in za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **CEPIVA NE INJICIRAJTE V ŽILO.**

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost v anamnezi za katerokoli cepivo proti ošpicam, mumpsu ali rdečkam, ali za katerokoli pomožno snov, vključno z neomicinom (glejte poglavja 2, 4.4 in 6.1).

Nosečnost. Poleg tega ženska ne sme zanositi še 3 mesece po cepljenju (glejte poglavje 4.6). Cepljenje je treba odložiti pri katerikoli bolezni z zvišano telesno temperaturo  $> 38,5$  °C.

Aktivna nezdravljena tuberkuloza. Pri otrocih, ki so se zdravili zaradi tuberkuloze, po cepljenju z živim cepivom proti ošpicam ni prišlo do poslabšanja bolezni. Doslej niso poročali o študijah o vplivu cepiv proti ošpicam na otroke z nezdravljeno tuberkulozo.

Krvne diskrazije, levkemija, katerakoli vrsta limfoma ali druge maligne novotvorbe, ki vplivajo na hematopoetski in limfatični sistem.

Trenutno imunosupresivno zdravljenje (vključno z velikimi odmerki kortikosteroidov). Cepivo M-M-RVAXPRO ni kontraindicirano pri posameznikih, ki prejemajo topične kortikosteroide ali majhne odmerke parenteralnih kortikosteroidov (npr. za preprečevanje astme ali kot nadomestno zdravljenje).

Humoralna ali celična (primarna ali pridobljena) imunska pomanjkljivost, vključno s hipogamaglobulinemijo, disgamaglobulinemijo in aidsom, simptomatska okužba z virusom HIV ali starostno specifični odstotek CD4+ T-limfocitov < 25 % (glejte poglavje 4.4). Pri imunsko hudo oslabljenih posameznikih, ki so jih pomotoma cepili s cepivom, ki vsebuje virus ošpic, so poročali o ošpičnem encefalitisu z inkluzijskimi telesci, o pnevmonitisu in smrti, kot neposredni posledici razsejane okužbe s cepilnim virusom ošpic.

Družinska anamneza prirojene ali dedne imunske pomanjkljivosti, razen če je dokazana imunska sposobnost osebe, ki naj bi bila cepljena.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kot pri vseh cepivih za injiciranje morajo vedno biti na voljo ustrezne možnosti za zdravljenje, če bi po cepljenju prišlo do sicer redke anafilaktične reakcije (glejte poglavje 4.8).

Odrasli in mladostniki z anamnezo alergij imajo lahko večje tveganje za nastanek anafilaktičnih ali anafilaktoidnih reakcij. Po cepljenju je priporočeno pozorno spremljanje možnih zgodnjih znakov teh reakcij.

Ker sta živo cepivo proti ošpicam in živo cepivo proti mumpsu pridobljeni iz celičnih kultur piščančjih zarodkov, so lahko osebe z anamnezo anafilaktične, anafilaktoidne ali druge takojšnje reakcije (npr. koprivnica, oteklina ust in grla, težave pri dihanju, hipotenzija ali šok) po zaužitju jajc izpostavljene večjemu tveganju za takojšnje preobčutljivostne reakcije. V takšnih primerih je treba pred odločitvijo za cepljenje skrbno ovrednotiti razmerje med morebitnim tveganjem in koristjo cepljenja.

Ustrezna previdnost je potrebna, kadar s cepivom M-M-RVAXPRO cepimo osebe z osebno ali družinsko anamnezo konvulzij ali anamnezo poškodbe možganov. Zdravnik mora biti pozoren na morebitno zvišanje telesne temperature po cepljenju (glejte poglavje 4.8).

Pri dojenčkih, starih od 9 do 12 mesecev, ki so zaradi izbruha ošpic ali drugih razlogov cepljeni s cepivom, ki vsebuje virus ošpic, lahko zaradi prisotnosti materinih protiteles v obtoku in/ali nezrelosti imunskega sistema ne pride do odziva na cepivo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Cepivo kot pomožno snov vsebuje 14,5 mg sorbitola. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega cepiva.

#### **Trombocitopenija**

Pri posameznikih s trombocitopenijo ali kakršnokoli drugo motnjo koagulacije je potrebno cepivo aplicirati subkutano, saj bi pri intramuskularni aplikaciji lahko prišlo do krvavitev.

Pri posameznikih s trombocitopenijo se lahko ta po cepljenju poslabša. Poleg tega se lahko pri posameznikih, pri katerih se je trombocitopenija pojavila po prvem cepljenju s cepivom

M-M-RVAXPRO (ali s cepivi, ki ga sestavljajo), trombocitopenija pojavi po ponovnih odmerkih. Ovrednotiti je treba serološki status, da ugotovimo, ali je ponovno cepljenje potrebno ali ne. V takšnih primerih je treba pred odločitvijo za cepljenje skrbno ovrednotiti razmerje med morebitnim tveganjem in koristjo cepljenja (glejte poglavje 4.8).

### **Drugo**

Posameznike, za katere vemo, da so okuženi z virusom HIV, in *nimajo* oslABLJENE imunosti, lahko cepimo. Vendar pa je treba te cepljene posameznike pozorno spremljati v zvezi z ošpicami, mumpsom in rdečkami, saj je cepljenje pri teh bolnikih lahko manj učinkovito kot pri osebah, ki niso okužene s HIV (glejte poglavje 4.3)

S cepljenjem s cepivom M-M-RVAXPRO lahko ne dosežemo zaščite vseh cepljenih oseb.

### **Prenos**

Pri večini cepljenih, za rdečke dovzetnih posameznikov je 7 do 28 dni po cepljenju prišlo do izločanja majhnih količin živega oslABLJENEGA virusa rdečk iz nosu ali grla. Ni potrjenih dokazov, ki bi kazali, da se tak virus prenaša na osebe, dovzetne za rdečke, ki so v stiku s cepljenimi posamezniki. Zato prenos s tesnim osebnim stikom, ki je teoretično možen, ne velja za bistveno tveganje; dokumentirali pa so prenos cepilnega virusa rdečk na dojenčke z materinim mlekom, brez kliničnih znakov bolezni (glejte poglavje 4.6).

Ni poročil o prenosu bolj oslABLJENEGA virusa ošpic seva Enders' Edmonston ali virusa mumpsa seva Jeryl Lynn™ s cepljenih posameznikov na kontaktne osebe, dovzetne za okužbo z virusom ošpic ali mumpsa.

### **Interferenca z laboratorijskimi testi: glejte poglavje 4.5.**

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Imunoglobulini**

Sočasno s cepivom M-M-RVAXPRO ne dajajte imunoglobulinov (IG).

Dajanje imunoglobulinov sočasno s cepivom M-M-RVAXPRO lahko ovira pričakovani imunski odziv. Cepljenje je treba odložiti za vsaj 3 mesece po transfuziji krvi ali plazme ali po prejemu humanih serumskih imunoglobulinov.

1 mesec po cepljenju s cepivom M-M-RVAXPRO se je treba izogibati dajanju krvnih pripravkov, ki vsebujejo protitelesa proti ošpicam, mumpsu ali rdečkam, vključno s pripravki imunoglobulinov, razen če je to nujno potrebno.

### **Laboratorijski testi**

Poročali so, da lahko oslABLJENA živa cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, aplicirana posamezno, začasno zmanjšajo kožno občutljivost na tuberkulin. Če je potreben tuberkulinski test, ga je treba opraviti kadarkoli pred cepljenjem s cepivom M-M-RVAXPRO, hkrati z njim ali 4 do 6 tednov po njem.

### **Uporaba z drugimi cepivi**

Na splošno specifičnih študij o sočasnem cepljenju s cepivom M-M-RVAXPRO in z drugimi cepivi niso izvedli. Ker pa se je pokazalo, da ima cepivo M-M-RVAXPRO podoben profil varnosti in imunogenosti kot prejšnja oblika kombiniranega cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc., lahko upoštevamo izkušnje s tem cepivom.

Objavljeni klinični podatki podpirajo sočasno cepljenje s prejšnjo obliko cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. in z drugimi otroškimi cepivi, vključno z DTaP (ali DTwP), IPV (ali OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tipa b), HIB-HBV (cepivo proti *Haemophilus influenzae* tipa b in hepatitisu B) ter VAR (norice). Cepivo M-M-RVAXPRO se lahko da sočasno z drugimi živimi cepivi, toda na drugo vbodno mesto, ali pa en mesec pred ali en mesec po cepljenju z drugimi živimi cepivi.

Na podlagi kliničnih študij s štirivalentnim cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam ter s prejšnjo obliko kombiniranega cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. se lahko cepivo M-M-RVAXPRO da sočasno s cepivom Prevenar in/ali cepivom proti hepatitisu A (toda na drugo vbodno mesto). V teh kliničnih študijah se je pokazalo, da se imunski odziv ni spremenil in da so bili celotni varnostni profili prejetih cepiv podobni.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Študij o cepljenju s cepivom M-M-RVAXPRO pri nosečnicah niso izvedli. Ni znano, ali lahko cepivo M-M-RVAXPRO škoduje plodu, če z njim cepimo nosečnico, in ali vpliva na sposobnost razmnoževanja. Zato s tem cepivom ne smemo cepiti nosečnic. Poleg tega morajo ženske ustrezno poskrbeti, da ne zanosijo še 3 mesece po cepljenju (glejte poglavje 4.3).

Pri svetovanju ženskam, ki so pomotoma cepljene v nosečnosti ali ki zanosijo v 3 mesecih po cepljenju, se mora zdravnik zavedati naslednjih dejstev:

1. V 10-letni študiji, ki je zajela več kot 700 nosečnic, ki so bile v 3 mesecih pred ali po zanositvi cepljene proti rdečkam (med njimi jih je bilo 189 cepljenih s sevom Wistar RA 27/3), ni imel noben novorojenček prirojenih okvar, ki bi ustrezale sindromu prirojenih rdečk;
2. Okužba z mumpsom v prvem trimesečju nosečnosti lahko poveča delež spontanah splavov. Čeprav so za virus mumpsa dokazali, da okuži posteljico in plod, ni dokazov, da pri ljudeh povzroča prirojene okvare; ter
3. Poročila so pokazala, da okužba z divjim sevom ošpic med nosečnostjo poveča tveganje za plod. Po okužbi z divjim sevom ošpic med nosečnostjo so opazili večji delež spontanah splavov, mrtvorojenosti, prirojenih okvar in prezgodnjih porodov. Ustreznih študij z oslavljenim (cepilnim) sevom virusa ošpic v nosečnosti ni. Razumno pa bi bilo predvidevati, da lahko tudi cepilni sev virusa škodljivo vpliva na plod.

Opomba: uradna priporočila lahko navajajo različna obdobja, ko po cepljenju ženska ne sme zanositi.

### **Dojenje**

Študije so pokazale, da se lahko pri doječih materah, ki so bile po porodu cepljene z živim oslavljenim cepivom proti rdečkam, virus izloča v mleko in se prenese na dojenčke. Med dojenčki s serološko dokazano okužbo z rdečkami se simptomatska bolezen ni razvila pri nobenem. Ni znano, ali se cepilni virus ošpic ali mumpsa izloča v materino mleko. Zato je pri cepljenju doječe matere s cepivom M-M-RVAXPRO potrebna previdnost.

## **Plodnost**

Cepiva M-M-RVAXPRO niso ovrednotili v študijah plodnosti.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri cepivu M-M-RVAXPRO se pričakuje, da nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### **a. Povzetek varnostnega profila cepiva**

V kliničnih preskušanjih je bilo s cepivom M-M-RVAXPRO cepljenih 1.965 otrok (glejte poglavje 5.1). Splošni profil varnosti je bil primerljiv s prejšnjo obliko cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc.

V kliničnem preskušanju je bilo s cepivom M-M-RVAXPRO intramuskularno (i.m.) ali subkutano (s.c.) cepljenih 752 otrok. Splošni profil varnosti po obeh načinih injiciranja je bil primerljiv, čeprav so bile reakcije na mestu vboda manj pogoste pri i.m. uporabi (15,8 %) v primerjavi s s.c. uporabo (25,8 %).

Vse neželene učinke so ocenili pri 1.940 otrocih. Med temi otroci so po cepljenju s cepivom M-M-RVAXPRO opazili s cepljenjem povezane neželene učinke, ki so povzeti v poglavju b (brez posameznih poročil o neželenih učinkih s pojavnostjo < 0,2 %).

V primerjavi s prvim odmerkom drugi odmerek cepiva M-M-RVAXPRO ni povezan s povečano pojavnostjo in jakostjo kliničnih simptomov, vključno s tistimi, ki nakazujejo preobčutljivostno reakcijo.

Dodatno so na voljo podatki o neželenih učinkih iz obdobja trženja cepiva M-M-RVAXPRO in/ali iz kliničnih študij in iz obdobja trženja prejšnjih oblik enovalentnih in kombiniranih cepiv proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. in so ne glede na vzročnost ali pogostnost pojavljanja povzeti v poglavju b (pogostnost *neznana*). Podatki se nanašajo na več kot 400 milijonov odmerkov, ki so bili razdeljeni po vsem svetu.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi cepiva M-M-RVAXPRO, so bili: zvišana telesna temperatura (38,5 °C ali več); reakcije na mestu injiciranja, ki vključujejo bolečino, otekanje in eritem.

#### **b. Tabelarični seznam neželenih učinkov**

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

[Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Neželeni učinki	Pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
nazofaringitis, okužba zgornjih dihal ali virusna okužba	občasni

Neželeni učinki	Pogostnost
aseptični meningitis <sup>†</sup> , atipične ošpice, epididimitis, orhitis, vnetje srednjega ušesa, parotitis, rinitis, subakutni sklerozirajoči panencefalitis <sup>†</sup>	neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
področna limfadenopatija, trombocitopenija	neznana
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
anafilaktoidna reakcija, anafilaksija in povezani pojavi, kot so angionevrotični edem, obrazni edem in periferni edem	neznana
<i>Psihiatrične motnje</i>	
razdražljivost	neznana
<i>Bolezni živčevja</i>	
nevročinski krči ali napadi, ataksija, vrtoglavica, encefalitis <sup>†</sup> , encefalopatija <sup>†</sup> , vročinski krči (pri otrocih), Guillain-Barréjev sindrom, glavobol, ošpični encefalitis z inkluzijskimi telesci (MIBE – »measles inclusion body encephalitis«) (glejte poglavje 4.3), očesne paralize, optični nevritis, parestezija, polinevritis, polinevropatija, retrobulbarni nevritis, sinkopa	neznana
<i>Očesne bolezni</i>	
konjunktivitis, retinitis	neznana
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
neuralna gluhost	neznana
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
izcedek iz nosu	občasni
bronhialni spazem, kašelj, pljučnica, pnevmonitis (glejte poglavje 4.3), bolečine v grlu	neznana
<i>Bolezni prebavil</i>	
driska ali bruhanje	občasni
navzea	neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
ošpicam podoben izpuščaj ali drug izpuščaj	pogosti
urtikarija	občasni
panikulitis, purpura, zatrdlina kože, Stevens-Johnsonov sindrom, pruritus	neznana
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
artritis <sup>†</sup> in/ali artralgijska <sup>†</sup> (običajno prehodna in redko kronična), mialgija	neznana
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zvišana telesna temperatura (38,5 °C ali več), eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja in oteklina na mestu injiciranja	zelo pogosti
modrica na mestu injiciranja	pogosti
izpuščaj na mestu injiciranja	občasni

Neželeni učinki	Pogostnost
kratkotrajnen pekoč občutek in/ali zbadanje na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura (38,5 °C ali več), slabo počutje, papilitis, periferni edem, otekanje, občutljivost, mehurčki na mestu injiciranja, mehurčki in rdečina na mestu injiciranja – kot pri kožnih testih	neznana
<i>Žilne bolezni</i>	
vaskulitis	neznana
†glejte poglavje c	

### c. Opis posameznih neželenih učinkov

#### Aseptični meningitis

O primerih aseptičnega meningitisa so poročali po cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Čeprav je bila dokazana vzročna povezava med drugimi vrstami cepiva proti mumpsu in aseptičnim meningitisom, ni dokazov o povezavi cepiva proti mumpsu Jeryl Lynn™ z aseptičnim meningitisom.

#### Encefalitis in encefalopatija

O encefalitisu in encefalopatiji (razen subakutnega sklerozirajočega panencefalitisa [SSPE – subacute sclerosing panencephalitis«]) so poročali približno enkrat na vsake 3 milijone odmerkov cepiva, ki vsebuje cepivo proti ošpicam, izdelovalca Merck & Co., Inc. Postmarketinško spremljanje več kot 400 milijonov odmerkov, ki so bili razdeljeni po vsem svetu v obdobju skoraj 25 let (med letoma 1978 in 2003), kaže, da o resnih neželenih učinkih, kot sta encefalitis in encefalopatija, še vedno redko poročajo. V nobenem primeru ni bilo dokončno dokazano, da je neželeni učinek dejansko posledica cepiva, vendar pa podatki nakazujejo možnost, da bi nekatere od teh primerov lahko povzročilo cepivo proti ošpicam.

#### Subakutni sklerozirajoči panencefalitis

Ni dokazov, da bi cepivo proti ošpicam lahko povzročilo SSPE. Poročali so o SSPE pri otrocih brez anamneze okužbe z divjim sevom ošpic, ki pa so bili cepljeni proti ošpicam. Vzrok nekaterih od teh primerov bi lahko bile neprepoznane ošpice v prvem letu življenja ali morda cepljenje proti ošpicam. Rezultati retrospektivne študije primerov in kontrol (case-control study), ki so jo izvedli v Centrih za kontrolo in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention) v ZDA, kažejo, da je skupni učinek cepljenja proti ošpicam zaščita pred SSPE, ker preprečuje ošpice in tveganje za SSPE ob njih.

#### Artralgija in/ali artritis

Artralgija in/ali artritis (običajno prehodna in redko kronična) ter polinevritis so značilni za okužbo z divjim sevom rdečk. Njihova pogostnost in resnost se razlikujeta glede na starost in spol, največji pa sta pri odraslih ženskah in najmanjši pri otrocih pred puberteto. Po cepljenju otrok so neželeni učinki v sklepih večinoma občasni (0 do 3 %) in kratkotrajni. Pri ženskah so pojavne stopnje artritisa in artralgije na splošno višje kot pri otrocih (12 do 20 %), neželeni učinki pa so izrazitejši in vztrajajo dalj časa. Simptomi lahko vztrajajo več mesecev, v redkih primerih nekaj let. Pri dekletih v adolescenci so neželeni učinki po pojavnosti vmes med neželenimi učinki pri otrocih in neželenimi učinki pri odraslih ženskah. Tudi starejše ženske (stare 35 do 45 let) te neželene učinke večinoma dobro prenašajo in le redko jih motijo pri običajnih dejavnostih.

#### Kronični artritis

Kronični artritis so povezovali z okužbo z divjim sevom rdečk. Povezan je bil z izolacijo persistentnega virusa in/ali virusnega antigena, izoliranega iz telesnih tkiv. Le redko so se pri cepljenih osebah pojavili kronični simptomi v sklepih.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, so poročali redko. Profil neželenih učinkov je bil primerljiv s tistim, opaženim pri priporočenem odmerku cepiva M-M-RVAXPRO.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: virusna cepiva; oznaka ATC: J07BD52

#### **Ocena imunogenosti in klinične učinkovitosti**

Primerjalna študija s 1279 osebami, ki so bile cepljene s cepivom M-M-RVAXPRO ali prejšnjo obliko cepiva (izdelano s humanim serumskim albuminom) proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc., je pokazala, da sta imunogenost in varnost teh 2 cepiv podobni.

Klinične študije pri 284 trojno seronegativnih otrocih, starih od 11 mesecev do 7 let, so pokazale veliko imunogenost in splošno dobro prenašanje prejšnje oblike cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. V teh študijah je eno cepljenje induciralo protitelesa HI (protitelesa, ki zavirajo hemaglutinacijo) proti ošpicam pri 95 %, nevtralizirajoča protitelesa proti mumpsu pri 96 % in protitelesa HI proti rdečkam pri 99 % do vzetnih oseb.

#### **Ocena imunogenosti pri otrocih, ki so bili ob prejetju prvega odmerka stari od 9 do 12 mesecev**

Pri 1.620 zdravih osebah, ki so bile ob prejetju prvega odmerka, stare od 9 do 12 mesecev, so izvedli klinično študijo s štirivalentnim cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam izdelovalca Merck & Co., Inc., s katerim so cepili v 2 odmerkih, v razmiku 3 mesecev. Profil varnosti po 1. in 2. odmerku je bil v splošnem primerljiv za vse starostne skupine.

V popolni analizi (cepljenih oseb, ne glede na njihov izhodiščni titer protiteles) so bile proti mumpsu in rdečkam po 2. odmerku dosežene visoke stopnje serozaščite > 99 % ne glede na starost posameznika ob prejetju prvega odmerka. Po 2 odmerkih so bile stopnje serozaščite proti ošpicam 98,1 %, če so s prvim odmerkom cepili v starosti 11 mesecev, v primerjavi z 98,9 %, če so s prvim odmerkom cepili v starosti 12 mesecev (neinferiornost je bila v študiji dokazana). Po dveh odmerkih so bile stopnje serozaščite proti ošpicam 94,6 %, če so s prvim odmerkom cepili v starosti 9 mesecev, v primerjavi z 98,9 %, če so s prvim odmerkom cepili v starosti 12 mesecev (neinferiornost v študiji ni bila dokazana).

Stopnje serozaščite proti ošpicam, mumpsu in rdečkam so podane za popolno analizo v preglednici 1.

Preglednica 1: Stopnje serozaščite proti ošpicam, mumpsu in rdečkam 6 tednov po 1. odmerku in 6 tednov po 2. odmerku štirivalentnega cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam izdelovalca Merck & Co., Inc. – Popolna analiza

Valenca (stopnja serozaščite)	Časovna točka	1. odmerek pri 9 mesecih / 2. odmerek pri 12 mesecih N = 527	1. odmerek pri 11 mesecih / 2. odmerek pri 14 mesecih N = 480	1. odmerek pri 12 mesecih / 2. odmerek pri 15 mesecih N = 466
		Stopnje serozaščite [95-odstotni IZ]	Stopnje serozaščite [95-odstotni IZ]	Stopnje serozaščite [95-odstotni IZ]
Ošpice (titer $\geq 255$ mi.e./ml)	Po 1. odmerku	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Po 2. odmerku	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Mumps (titer $\geq 10$ ELISA Ab enot/ml)	Po 1. odmerku	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Po 2. odmerku	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rdečke (titer $\geq 10$ i.e./ml)	Po 1. odmerku	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Po 2. odmerku	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Geometrična povprečja titrov (GMT - geometric mean titers) proti mumpsu in rdečkam so bila po 2. odmerku primerljiva za vse starostne skupine, medtem ko so bila GMT proti ošpicam nižja pri osebah, ki so prvi odmerek prejele v starosti 9 mesecev, v primerjavi z osebami, ki so prvi odmerek prejele v starosti 11 ali 12 mesecev.

Primerjalna študija pri 752 osebah, ki so prejele cepivo M-M-RVAXPRO intramuskularno ali subkutano, je pokazala, da je profil imunogenosti pri obeh načinih apliciranja podoben.

Učinkovitost komponent prejšnje oblike cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. je bila dokazana v seriji dvojno slepih, nadzorovanih področnih študij, ki so dokazale visoko stopnjo učinkovitosti zaščite posameznih komponent cepiva. V teh študijah je bila serokonverzija kot odziv na cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam vzporedna zaščiti po vsaki od teh prebolelih bolezni.

### **Poekspozicijsko cepljenje**

Cepljenje posameznikov, ki so bili izpostavljeni divjemu sevu ošpic, lahko v določeni meri ščiti pred boleznijo, če ga je mogoče izvesti v 72 urah po izpostavitvi. Če je posameznik cepljen nekaj dni pred izpostavitvijo, je možna precejšnja zaščita. Ni dokončnih dokazov, da cepljenje posameznikov, nedavno izpostavljenih divjemu sevu mumpsa ali rdečk, ščiti pred boleznijo.

### **Učinkovitost**

Po svetu so med letoma 1978 in 2003 razdelili več kot 400 milijonov odmerkov cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam izdelovalca Merck & Co., Inc. Razširjena uporaba cepljenja z 2 odmerkoma v ZDA in državah, kot sta Finska in Švedska, je vodila v > 99-odstotno zmanjšanje pojavnosti vsake od teh 3 bolezni.

### **Mladostnice in odrasle ženske, ki niso noseče**

Cepljenje dovzetnih mladostnic in odraslih žensk v rodni dobi, ki niso noseče, z oslavljenim živim cepivom proti rdečkam je indicirano ob upoštevanju nekaterih previdnostnih ukrepov (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Cepljenje dovzetnih žensk po puberteti daje individualno zaščito pred prihodnjo okužbo z rdečkami v nosečnosti, kar preprečuje tudi okužbo ploda in posledično prirojene poškodbe zaradi rdečk.

Predhodno necepljeni posamezniki, starejši od 9 mesecev, ki so v stiku z dovzetnimi nosečnicami, naj bi bili cepljeni s cepivom, ki vsebuje oslajeno živo cepivo proti rdečkam (kot je cepivo M-M-RVAXPRO ali enovalentno cepivo proti rdečkam), da se tako zmanjša tveganje izpostavitve nosečnice.

### **Posamezniki, ki so verjetno dovzetni za mumps in rdečke**

Pri cepljenju oseb, ki so verjetno dovzetne za mumps in rdečke, ima prednost cepivo M-M-RVAXPRO. Posamezniki, ki jih je treba cepiti proti ošpicam, lahko prejmejo cepivo M-M-RVAXPRO ne glede na njihovo stanje imunosti proti mumpsu ali rdečkam, če enovalentnega cepiva proti ošpicam ni takoj na voljo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične študije niso bile izvedene.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

### **Prašek**

sorbitol  
natrijev fosfat  
kalijev fosfat  
saharoza  
hidrolizirana želatina  
medij 199 s Hanksovimi solmi  
minimalni esencialni medij, Eagle (MEM)  
natrijev L-glutamat  
neomicin  
fenol rdeče  
natrijev hidrogenkarbonat  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

## **Vehikel**

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Cepivo je treba uporabiti takoj po pripravi. V primeru shranjevanja rekonstituiranega cepiva v hladilniku pri temperaturi od 2 °C - 8 °C je bila dokazana njegova 8 urna stabilnost.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo s praškom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega cepiva glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prašek v viali (steklo) z zamaškom (butilna guma) in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (klorobutilna guma) in z iglo z zaščito (iz naravne gume) v pakiranju po 1 in 10.

Prašek v viali (steklo) z zamaškom (butilna guma) in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (klorobutilna guma) in pokrovčkom (stiren-butadienska guma), brez igle, v pakiranju po 1, 10 in 20.

Prašek v viali (steklo) z zamaškom (butilna guma) in vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (klorobutilna guma) in pokrovčkom (stiren-butadienska guma), z eno ali dvema nepritrjenima iglama, v pakiranju po 1, 10 in 20.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za pripravo cepiva uporabite priložen vehikel. Vehikel je bistra brezbarvna tekočina. Preden ga zmešamo z vehiklom, je prašek svetlo rumen kompakten kristalni skupek. Po končani pripravi je cepivo bistra rumena tekočina.

Pomembno je, da za vsakega bolnika uporabite drugo sterilno brizgo in iglo, da preprečite prenos okužb z ene osebe na drugo.

## **Navodilo za pripravo cepiva**

Izbrizgajte celotno vsebino brizge v vialo s praškom. Z rahlim stresanjem vsebino dobro premešajte. Pripravljenega cepiva ne smete uporabiti, če v njem opazite delce ali če se videz vehikla, praška ali pripravljenega cepiva razlikuje od prej opisanega.

Celotno vsebino povlecite v isto brizgo in injicirajte celotno količino.

Če sta priloženi dve igli: eno uporabite za pripravo cepiva, drugo pa za injiciranje cepiva.

Morebitno neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

05/05/2006

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05/05/2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.