

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

M-M-RVAXPRO прашок и вехикулум за суспензија за инјектирање  
M-M-RVAXPRO прашок и вехикулум за суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц  
Вакцина (жива) за морбили, заушки и рубеола

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

По реконституцијата, една доза (0,5 ml) содржи:

Вирус на морбили<sup>1</sup> Enders' Edmonston вид (жив, ослабен) .....не помалку од  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*  
Вирус на заушки<sup>1</sup> Jeryl Lynn™ [Ниво Б] вид (жив, ослабен)... не помалку од  $12.5 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*  
Вирус на рубеола<sup>2</sup> Wistar RA 27/3 вид (жив, ослабен) ..... не помалку од  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*

\*50% инфективна доза на ткивна култура

<sup>1</sup> произведена во клетки на пилешки ембрион.

<sup>2</sup> произведена во WI-38 човечки диплоидни белодробни фибробласти.

Вакцината може да содржи траги од рекомбинантен човечки албумин (гНА). Оваа вакцина содржи количина на траги од неомицин. Видете го делот 4.3.

Експципиент(и) со познато дејство:

Вакцината содржи 14,5 милиграми сорбитол во една доза. Видете го делот 4.4.

За целосна листа на експципиенти, видете го делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за суспензија за инјектирање.

Пред реконституцијата, прашокот е компактна грутка од светло жолти кристали, а вехикулумот е бистра, безбојна течност.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

M-M-RVAXPRO е индицирана за истовремена вакцинација против морбили, заушки и рубеола кај индивидуи од 12-месечна возраст (видете го делот 4.2).

M-M-RVAXPRO може да се дава на бебиња од 9-месечна возраст под специјални околности. (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1)

За употреба при избувнување на епидемија на морбили, или за вакцинација по изложување, или, за употреба кај претходно невакцинирани индивидуи постари од 9 месеци кои се во контакт со подложни бременни жени и лица за кои е веројатно да се подложни на заушки и рубеола, видете го делот 5.1.



M-M-RVAXPRO треба да се употребува врз основа на официјалните препораки.

## 4.2 Дозирање и метод на давање на лекот

### Дозирање

- Индивидуи на возраст од 12 месеци или постари:  
Индивидуите на возраст од 12 месеци или постари треба да примаат една доза на избрана дата. Втората доза може да се даде најмалку 4 недели по првата доза во согласност со официјалната препорака. Втората доза е наменета за индивидуи кои не реагирале на првата доза од која било причина.
- Бебиња на возраст помеѓу 9 и 12 месеци:  
Податоците за имуногеничноста и безбедноста покажуваат дека M-M-RVAXPRO може да се дава на бебиња на возраст помеѓу 9 и 12 месеци, во согласност со официјалните препораки или кога се смета дека раната заштита е неопходна (на пр. во детски градинки, ситуации на избувнување на епидемија, или патување во регион со висока преваленца од морбили). Тие бебиња треба да бидат ревакцинирани на возраст од 12 до 15 месеци. Дополнителна доза со вакцина која содржи морбили треба да се земе предвид според официјалните препораки (видете ги деловите 4.4 и 5.1).
- Бебиња помали од 9 месеци:  
Моментално нема достапни податоци за ефикасноста и безбедноста на M-M-RVAXPRO за употреба кај деца помали од 9 месеци.

### Метод на давање на лекот

Вакцината треба да се инјектира интрамускуларно (IM) или поткожно (SC).

Препорачливи места за инјектирање се антеролатералната област на бутот кај помали деца и делтоидната област кај поголеми деца, адолесценти и возрасни.

Вакцината треба да се дава поткожно кај пациенти со тромбоцитопенија или какво било нарушување на коагулацијата.

За мерките на претпазливост кои треба да се преземат пред ракувањето со и давањето на медицинскиот производ и за инструкциите за реконституција на медицинскиот производ пред да се даде, видете го делот 6.6.

### **ДА НЕ СЕ ИНЈЕКТИРА ИНТРАВАСКУЛАРНО.**

## 4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на која било вакцина за морбили, заушки или рубеола, или на кој било ексципиентите наведени во делот 6.1, вклучувајќи неомицин (видете ги деловите 2 и 4.4).

Бременост. Дополнително на тоа, бременоста треба да се избегнува во тек на 1 месец по вакцинацијата (видете го делот 4.6).

Вакцинацијата треба да се одложи во текот на која било болест со температура >38,5°C.

Активна нетретирани туберкулоза. Децата на третман за туберкулоза не доживеале егзацербација на болеста кога биле имунизирани со вакцина со жив вирус на морбили. До





денес не се пријавени студии за ефектот на вакцини со вирусот на морбили врз деца со нетретирана туберкулоза.

Крвни дискразии, леукемија, лимфоми од кој било вид, или други малигни неоплазми кои влијаат на хематопоезните и лимфатичните системи.

Тековна имуносупресивна терапија (вклучувајќи високи дози на кортикостероиди). М-М-RVAXPRO не е контраиндицирана кај индивидуи кои примаат локални или со ниска доза парентерални кортикостероиди (*на пр.* за профилакса на астма или заменска терапија).

Тешка хуморална или клеточна (примарна или стекната) имунодефициенција како на пр. тешка комбинирана имунодефициенција, агамаглобулинемија и СИДА, или симптоматична инфекција со ХИВ или специфичен за возраста CD4+ Т-лимфоцит процент кај деца под 12 месеци: CD4+ <25%; кај деца на возраст помеѓу 12-35 месеци: CD4+ <20%; кај деца помеѓу 36-59 месеци: CD4+ <15%; (видете го делот 4.4).

Кај сериозно имунокомпромитирани индивидуи ненамерно вакцинирани со вакцина која содржи морбили, пријавени се енцефалитис од инклузиони телца на морбили, пневмонитис и фатален исход како директна последица на дисеминираната вирусна инфекција од вакцината за морбили.

Фамилијарна историја на вродена или наследна имунодефициенција, освен ако не е демонстрирана имунолошка компетентност на потенцијалниот примател на вакцината.

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

##### Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, треба јасно да се запишат името и серискиот број на дадениот производ.

Како и кај сите инјектирачки вакцини, соодветниот медицински третман треба секогаш да биде лесно достапен во случај на ретки анафилактични реакции по давањето на вакцината (видете го делот 4.8).

Возрасните и адолесцентите со историја на алергии може потенцијално да бидат на зголемен ризик од анафилакса или анафилактоидни реакции. Се препорачува внимателно следење по вакцинацијата за рани знаци на таквите реакции.

Бидејќи вакцината со живи морбили и вакцината со живи заушки се произведуваат во клеточна култура на пилешки ембрион, лицата со историја на анафилактични, анафилактоидни или други непосредни реакции (*на пр.* исип, отекување на устата и грлото, потешкотија во дишењето, хипотензија, или шок) последователни на ингестија на јајце може да бидат со зголемен ризик од хиперсензитивни реакции од непосреден тип. Потенцијалниот сооднос ризик-корист треба внимателно да се процени пред да се земе предвид вакцинацијата кај таквите случаи.

Треба да се примени соодветна претпазливост при давањето на М-М-RVAXPRO на лица со индивидуална или фамилијарна историја на конвулзии, или историја на церебрална повреда. Лекарот треба да биде подготвен на покачување на температурата кое може да се случи по вакцинацијата (видете го делот 4.8).

Бебињата на возраст од 9 до 12 месеци вакцинирани со вакцина која содржи морбили во текот на избувнување на епидемија на морбили или од други причини може да не успеат да



реагираат на вакцината поради присуството на циркулирачки антитела од мајчинско потекло и/или несозреаност на имунолошкиот систем (видете ги деловите 4.2 и 5.1).

#### Тромбоцитопенија

Оваа вакцина треба да се дава поткожно на индивидуи со тромбоцитопенија или какво било нарушување на коагулацијата бидејќи може да се јави крварење по интрамускуларната администрација кај овие индивидуи. Индивидуите со тековна тромбоцитопенија може да развијат посериозна форма на тромбоцитопенија по вакцинацијата. Дополнително на тоа, индивидуите кои доживеале тромбоцитопенија со првата доза на М-М-RVAXPRO (или нејзините составни вакцини) може да развијат тромбоцитопенија со повторените дози. Серолошкиот статус може да се процени за да се одреди дали се потребни или не дополнителни дози од вакцината. Потенцијалниот сооднос ризик-корист треба внимателно да се процени пред да се земе предвид вакцинација кај таквите случаи (видете го делот 4.8).

#### Друго

Вакцинација може да се спроведе кај пациенти со селектирани имунодефициенции каде користа го надминува ризикот (асимптоматични пациенти со ХИВ, дефициенции од поткласата на IgG, конгенитална неутропенија, хронична грануломатозна болест и болести со дефициенција на комплемент).

Имунокомпромитирачките пациенти кај кои нема контраиндикација за оваа вакцинација (видете го делот 4.3) може да не реагираат добро како имунокомпетентните пациенти; оттука, некои од овие пациенти може да развијат морбили, заушки или рубеола во случај на контакт, наспроти соодветното давање на вакцината. Овие пациенти треба внимателно да бидат набљудувани за појава на знаци на морбили, заушки и рубеола.

Вакцинацијата со М-М-RVAXPRO може да не резултира со заштита кај сите приматели на вакцината.

#### Пренесување

Излачувањето на мали количини од жив ослабен вирус на рубеола од носот или грлото се појавило кај повеќето подложни индивидуи 7 до 28 дена по вакцинацијата. Нема потврдени докази кои покажуваат дека таквиот вирус е пренесен на подложни лица кои се во контакт со вакцинираните индивидуи. Последователно на тоа, пренесувањето преку близок личен контакт, што е прифатено како теоретска можност, не се смета за значителен ризик; сепак, пренесувањето на вирусот од вакцината за рубеола на бебиња преку мајчиното млеко било документирано без каков било доказ за клиничка болест (видете го делот 4.6).

Нема извештаи за пренесување на поослабениот Enders' Edmonston вид на вирусот на морбили или Jeryl Lynn™ вид на вирусот на заушки од приматели на вакцината на подложни контакти.

#### Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 милиграми) во една доза, што во основа може да се рече дека е “без натриум”.

#### Калиум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol калиум (39 милиграми) во една доза, што во основа може да се рече дека е “без калиум”.

#### Сорбитол (E 420)

Овој лек содржи 14,5 милиграми сорбитол во една доза. Треба да се земе во предвид дитивниот ефект на истовремено аплицирани лекови кои содржат сорбитол (или фруктоза) и дневниот внес на сорбитол (или фруктоза).

Попречување на лабораториските тестови: видете го делот 4.5.





#### 4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

##### Имуноглобулин

Имуноглобулинот (IG) не треба да се дава заедно со M-M-RVAXPRO.

Давањето имуноглобулини заедно со M-M-RVAXPRO може да ја попречи очекуваната имунолошка реакција. Вакцинацијата треба да се одложи за најмалку 3 месеци по трансфузиите со крв или плазма, или давањето на човечки имуно серумски глобулин.

Давањето на крвни продукти кои содржат антитела на морбили, заушки или рубеола, вклучувајќи препарати со имуноглобулин, треба да се избегнува во тек на 1 месец по дозата на M-M-RVAXPRO доколку не се смета дека е неопходно.

##### Лабораториски тестови

Било пријавено дека вакцините со жив ослабен вирус на морбили, заушки и рубеола дадени индивидуално може да резултираат со привремена стагнација на кожната чувствителност на туберкулин. Според тоа, ако треба да се направи тест со туберкулин, треба да се даде или во кое било време претходно, истовремено со, или 4 до 6 недели по вакцинацијата со M-M-RVAXPRO.

##### Употреба со други вакцини

Тековно не се спроведени никакви специфични студии на истовремената употреба на M-M-RVAXPRO и други вакцини. Сепак, откако M-M-RVAXPRO покажала дека има безбедносни и имуногенични профили слични на претходната формулација на комбинираната вакцина за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc., може да се земе предвид искуството со оваа вакцина.

Објавените клинички податоци го поддржуваат истовременото давање на претходната формулација на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc. со други вакцинации во детството, вклучувајќи ги DTaP (или DTwP), IPV (или OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* тип b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* тип b со вакцина за Hepatitis B) и VAR (варичела). M-M-RVAXPRO треба да се дава истовремено на одделни места на инјектирање, или еден месец пред или по давањето на други вакцини со жив вирус.

Врз основа на клиничките студии со четривалентната вакцина за морбили, заушки, рубеола и варичела и со претходната формулација на комбинираната вакцина за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc., M-M-RVAXPRO може да се дава истовремено (но на одделни места на инјектирање) со Prevenar и/или вакцината за хепатитис А. Во овие клинички студии било демонстрирано дека имунолошките реакции не биле засегнати и дека севкупните безбедносни профили на дадените вакцини биле слични.

#### 4.6 Фертилност, бременост и лактација

##### Бременост

Бремени жени не треба да бидат вакцинирани со M-M-RVAXPRO. Не биле спроведени студии со M-M-RVAXPRO кај бремени жени. Не е познато дали M-M-RVAXPRO може да предизвика повреда на фетусот кога се дава на бремена жена или дали може да влијае на репродуктивниот капацитет.

Сепак, не е документирано фетално оштетување кога вакцини за морбили или заушки биле давани на бремени жени. Иако теоретскиот ризик не може да се исклучи, не се пријавени случаи на синдром на конгенитална рубеола кај повеќе од 3500 подложни жени кои незнаејќи во раните стадиуми на бременост биле вакцинирани со вакцина која содржи рубеола. Според





тоа, ненамерна вакцинација на жени кои не знаат дека се бремени со вакцини кои содржат морбили, заушки или рубеола не треба да биде причина за прекин на бременост.

Бременост треба да се избегнува во тек на 1 месец по вакцинацијата. Жените кои имаат намера да забременат треба да се советуваат за одлагање на бременост.

#### Доење

Студиите покажале дека жените кои дојат по породувањето, вакцинирани со вакцини со жива ослабена рубеола може да го излучат вирусот во мајчиното млеко и да го пренесат на бебињата кои се дојат. Кај бебињата со серолошки доказ за инфекција со рубеола, ниедно немало симптоматична болест. Не е познато дали вирусот од вакцината за морбили или заушки се излучува во човечкото млеко; според тоа, треба да се применат мерки на претпазливост кога М-М-RVAXPRO се дава на жена која дои.

#### Фертилност

М-М-RVAXPRO не била проценувана во студии за фертилност.

### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракувањето со машини**

Не се спроведени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. М-М-RVAXPRO се очекува да нема никакво или да има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

### **4.8 Несакани дејства**

#### а. Збирен извештај за безбедносниот профил

Во клиничките проби, М-М-RVAXPRO била дадена на 1965 деца (видете го делот 5.1), а општиот безбедносен профил бил споредбен со претходната формулација на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc.

Во клиничка проба, 752 деца ја примале М-М-RVAXPRO, или интрамускуларно или поткожно. Општиот безбедносен профил на двата начини на давање биле споредбени, иако реакциите на местото на инјектирање биле помалку чести кај групата со IM (15,8%) во споредба со групата со SC (25,8%).

Сите несакани реакции биле проценувани кај 1940 деца. Помеѓу овие деца, несаканите реакции поврзани со вакцината, резимирани во делот б, биле забележани кај индивидуи по вакцинацијата со М-М-RVAXPRO (исклучувајќи ги изолираните извештаи со зачестеност <0,2%).

Во споредба со првата доза, втората доза од М-М-RVAXPRO не е поврзана со зголемување во појавата и сериозноста на клиничките симптоми вклучувајќи ги и оние кои потсетуваат на хиперсензитивна реакција.

Дополнително на тоа, други несакани реакции кои биле пријавени во пост-маркетиншката употреба на М-М-RVAXPRO и/или во клинички студии и пост-маркетиншка употреба на претходните формулации на моновалентните и на комбинираниите вакцини за морбили, заушки и рубеола произведени од Merck & Co., Inc. без оглед на каузалитетот и да зачестеноста, се достапни и резимирани во делот б (зачестеност *непозната*). Овие податоци биле пријавени врз основа на повеќе од 400 милиони дози дистрибуирани во светски рамки.

Највообичаените несакани реакции пријавени со употребата на М-М-RVAXPRO биле: треска (38,5°C или повисока); реакции на местото на инјектирање вклучувајќи болка, отеченост и еритем.





**б. Табеларна листа на несакани реакции**

Несаканите дејства се рангирани според поднаслови на зачестеност со користење на следното правило:

[Многу честа ( $\geq 1/10$ ); вообичаена ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); невообичаена ( $\geq 1/1,000$  до  $\leq 1/100$ ); непознато (не може да бидат проценети од достапните податоци)]

Несакани реакции	Зачестеност
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Назофарингитис, Инфекција на горниот респираторен тракт или Вирусна инфекција	Невообичаена
Асептичен менингитис <sup>†</sup> , Атипични морбили, Епидидимитис, Орхитис, Воспаление на средното уво, Паротитис, Ринитис, Субакутен Склерозирачки Паненцефалитис <sup>†</sup>	Непозната
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>	
Регионална лимфаденопатија, Тромбоцитопенија	Непозната
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>	
Анафилактоидна реакција, Анафилаксија и поврзан феномен како што е Ангионевротичен едем, Фацијален едем и Перифен едем	Непозната
<i>Психијатриски нарушувања</i>	
Плачење	Невообичаена
Раздразливост	Непозната
<i>Нарушувања на нервиот систем</i>	
Афебрилни конвулзии или напади, Атаксија, Зашеметеност, Енцефалитис <sup>†</sup> , Енцефалопатија <sup>†</sup> , Фебрилна конвулзија (кај деца), Гијан-Бареов синдром, Главоболка, енцефалитис од инклузиони телца на морбили (МІВЕ) (видете го делот 4.3), Очни парализи, Оптички невритис, Парестезија, Полиневритис, Полиневропатија, Ретробулбарен невритис, Синкопа	Непозната
<i>Нарушувања на очите</i>	
Конјунктивитис, Ретинитис	Непозната
<i>Нарушувања на ушите и лабиринтот</i>	
Нервна глувост	Непозната
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања</i>	
Ринореја	Невообичаена
Бронхоспазам, Кашлица, Пневмонија, Пневмонитис (видете го делот 4.3), Болно грло	Непозната
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	
Дијареа или Повраќање	Невообичаена
Гадење	Непозната
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
Исип со изглед на морбили или друг Исип	Вообичаена
Уртикарија	Невообичаена
Паникулитис, Пурпура, Кожно стврднување, Стивенс-Джонсонов синдром, Пруритус	Непозната
<i>Нарушувања на мускулноскелетното, сврзното ткиво и коските</i>	
Артритис <sup>†</sup> и/или Артралгија <sup>†</sup> (најчесто минливи и ретко хронични), Мијалгија	Непозната
<i>Опти нарушувања и состојби на местото на давање</i>	
Треска ( $38,5^{\circ}\text{C}$ или повисока), Еритем на местото на инјектирање, Болка на местото на инјектирање и Отеченост на местото на инјектирање	Многу честа
Модринка на местото на инјектирање	Вообичаена





Несакани реакции	Зачестеност
Исип на местото на инјектирање	Невообичаена
Загреаност и/или Боцкање со кратко траење на местото на инјектирање, Треска (38,5°C или повисока), Слабост, Папилитис, Периферен едем, Отеченост, Преголема чувствителност на допир, Везикули на местото на инјектирање, Исип и Црвенило на местото на инјектирање	Непозната
<i>Васкуларни нарушувања</i>	
Васкулитис	Непозната

† видете го делот в

#### в. Опис на селектирани несакани реакции

##### Асептичен менингитис

Случаите на асептичен менингитис биле пријавени по вакцинацијата за морбили, заушки и рубеола. Иако била покажана причинска поврзаност помеѓу другите видови на вакцината за заушки и асептичниот менингитис, нема докази за да се поврзе Jeryl Lynn™ вакцината за заушки со асептичниот менингитис.

##### Енцефалитис и Енцефалопатија

Кај сериозно имунокомпромитирани индивидуи ненамерно вакцинирани со вакцина која содржи морбили, пријавени се енцефалитис од инклузиони телца на морбили, пневмонитис и фатален исход како директна последица на дисеминираната вирусна инфекција од вакцината за морбили (видете дел 4.3); исто така била пријавена дисеминираната вирусна инфекција од вакцината за заушки и рубеола.

##### Субакутниот склерозирачки паненцефалитис

Нема никаков доказ дека вакцината за морбили може да предизвика SSPE. Имало пријавувања на SSPE кај деца кои немале историја на инфекција со морбили од див тип, но примиле вакцина против морбили. Некои од овие случаи може да резултирале од непрепознаени морбили во првата година од животот или веројатно од вакцинацијата за морбили. Резултатите од ретроспективна студија со групи на случаи и контролни групи спроведена од страна на Центрите за контрола и превенција на болести на САД укажуваат дека севкупниот ефект од вакцината за морбили бил да штити од SSPE преку спречување на морбили со нејзиниот нераздвоен ризик од SSPE.

##### Артралгија и/или артритис

Артралгија и/или артритис (најчесто минливи и ретко хронични), и полиневритис се карактеристики на инфекцијата со рубеола од див тип и варираат во зачестеноста и сериозноста со возраста и полот, со тоа што се најизразени кај возрасни лица од женски пол и најмалку кај деца пред пубертет. По вакцинацијата кај деца, реакциите во зглобовите се општо невообичаени (0-3%) и со кратко времетраење. Кај жени, стапките на појава на артритис и артралгија се генерално повисоки отколку тие забележани кај деца (12-20%), и реакциите се со тенденција да бидат позабележани и со поголемо времетраење. Симптомите може да потраат и со месеци или во ретки случаи и со години. Кај девојки адолесценти, реакциите се појавуваат како средни во појавата помеѓу тие забележани кај деца и возрасни жени. Дури и кај постари жени (35-45 години), овие реакции се генерално добро поднесувани и ретко ги спречуваат нормалните активности.

##### Хроничен артритис

Хроничниот артритис бил асоциран со инфекција со рубеола од див тип и бил поврзан со постојан вирус и/или вирусен антиген изолиран од телесните ткива. Примателите на вакцината само ретко развивале хронични симптоми на зглобовите.





### Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се замолуваат да ги пријавуваат било кои сомнителни несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Давањето на доза повисока од препорачаната доза од M-M-RVAXPRO било ретко пријавувано и профилот на несакано дејство бил споредлив со тој што бил забележан кај препорачаната доза од M-M-RVAXPRO.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

### **5.1 Фармакодинамички својства**

Фармакотерапевтска група: Вирусна вакцина, АТС код J07BD52

#### Евалуација на имуногеничноста и клиничката ефикасност

Компаративната студија кај 1279 субјекти кои ја примале M-M-RVAXPRO или претходната формулација (произведена со човечки серумски албумин) на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc. покажала слична имуногеничност и безбедност помеѓу двата производа.

Клиничките студии на 284 тројно серонегативни деца, на возраст од 11 месеци до 7 години, покажале дека претходната формулација на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc. е високо имуногенична и генерално добро поднесувана. Во овие студии, единечната инјекција на вакцината предизвикала инхибиција на хемаглутинација на антитела за морбили кај 95%, антитела за неутрализација на заушки кај 96% и антитела на HI за рубеола кај 99% од подложните лица.

#### Евалуација на имуногеничноста кај деца на возраст од 9 до 12 месеци во времето на првата доза

Била спроведена клиничка студија со четиривалентна вакцина за морбили, заушки, рубеола и варичела произведена од Merck & Co., Inc., давана со распоред во 2 дози, со тоа што дозите биле давани 3 месеци одделно кај 1.620 здрави субјекти на возраст од 9 до 12 месеци во времето на првата доза. Безбедносниот профил по дозата 1 и 2 бил генерално споредбен за сите кохорти на возраст.

Во Збирот на целосна анализа (вакцинирани субјекти без оглед на нивниот титар на антитела на основната линија), високи стапки на серозаштита >99% биле изведени за заушки и рубеола по дозата 2, без оглед на возраста на примателот на вакцината при првата доза. По 2 дози, стапките на серозаштита против морбили биле 98,1% кога првата доза била дадена на 11 месеци во споредба со 98,9% кога првата доза била дадена на 12 месеци (била исполнета целта на студијата за неинфериорност). По двете дози, стапките на серозаштита против морбили биле 94,6% кога првата доза била дадена на 9 месеци во споредба со 98,9% кога првата доза била дадена на 12 месеци (не била исполнета целта на студијата за неинфериорност).

Стапките на серозаштита од морбили, заушки и рубеола за Збирот на целосна анализа се наведени во Табела 1.





Табела 1: Стапки на серозаштита од морбили, заушки и рубеола 6 недели по дозата 1 и 6 недели по дозата 2 од четиривалентната вакцина за морбили, заушки, рубеола и варичела произведена од Merck & Co., Inc. - Збир на целосна анализа

Валентност (ниво на серозаштита)	Временски момент	Доза 1 на 9 месеци / Доза 2 на 12 месеци N = 527	Доза-1 на 11 месеци / Доза 2 на 14 месеци N = 480	Доза 1 на 12 месеци / Доза 2 на 15 месеци N = 466
		Стапки на серозаштита [95% CI]	Стапки на серозаштита [95% CI]	Стапки на серозаштита [95% CI]
Морбили (титар $\geq 255$ mIU/mL)	По дозата 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	По дозата 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Заушки (титар $\geq 10$ ELISA Ab единици/mL)	По дозата 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	По дозата 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Рубеола (титар $\geq 10$ IU/mL)	По дозата 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	По дозата 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Геометриските средни титари (GMTs) по дозата 2 против заушки и рубеола биле споредливи низ сите категории на возраст, додека GMTs против морбили биле пониски кај субјекти кои ја примиле првата доза на возраст од 9 месеци во споредба со субјекти кои ја примиле првата доза на возраст од 11 или 12 месеци.

Компаративната студија кај 752 субјекти кои ја примиле M-M-RVAXPRO или интрамускуларно или поткожно покажала сличен профил на имуногеничност помеѓу двата начини на давање.

Ефикасноста на компонентите од претходната формулација на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc. била утврдена во серија од душло-слепи проби на контролирано поле, кои покажале висок степен на заштитна ефикасност овозможена од индивидуалните компоненти на вакцината. Овие студии исто така утврдиле дека сероконверзијата во одговор на вакцинацијата против морбили, заушки и рубеола имала паралелна заштита од овие болести.

#### Вакцинација по изложеност

Вакцинацијата на индивидуи изложени на морбили од див тип може да обезбеди некаква заштита ако вакцината може да биде дадена во рок од 72 часа по изложеноста. Ако, сепак, вакцината е дадена неколку дена пред изложеноста, може да се овозможи значителна заштита. Нема потврдени докази дека вакцинацијата на индивидуи кои биле скоро изложени на заушки од див тип или рубеола од див тип ќе обезбеди заштита.

#### Ефективност

Повеќе од 400 милиони дози од претходната формулација на вакцината за морбили, заушки и рубеола произведена од Merck & Co., Inc. биле дистрибуирани во светски рамни (од 1978 до 2003 год.). Широко распространетата употреба на распоред за вакцинација со 2 дози во Соединетите Американски Држави и земјите како Финска и Шведска довела до редуција >99% во појавата на секоја од трите целни болести.

#### Адолесенти и возрасни жени кои не се бремени

Вакцинацијата на подложни адолесенти и возрасни жени кои не се бремени, кои се на возраст кога може да раѓаат, со вакцина со жив ослабен вирус на рубеола е индицирана ако се



почитуваат одредени мерки на претпазливост (видете ги деловите 4.4 и 4.6). Вакцинацијата на подложни постпубертетни женски лица дава индивидуална заштита против подоцнежна добивање на инфекција со рубеола во текот на бременоста, што, по тој редослед ја спречува инфекцијата на фетусот и последичната вредна повреда од рубеола.

Претходно невакцинираните индивидуи постари од 9 месеци кои се во контакт со подложни бременни жени треба да примат вакцина која содржи жива ослабена рубеола (како што е M-M-RVAXPRO или моновалентната вакцина за рубеола) за да се намали ризикот од изложеност на бремената жена.

#### Индивидуи за кои е веројатно да бидат подложни на заушки и рубеола

M-M-RVAXPRO се претпочита за вакцинација на лица за кои е веројатно да бидат подложни на заушки и рубеола. Индивидуите за кои е потребна вакцинација против морбили може да ја примат M-M-RVAXPRO без оглед на нивниот имунолошки статус за заушки или рубеола ако едновалентната вакцина за морбили не е лесно достапна.

#### **5.2 Фармакокинетички особини**

Не е применливо.

#### **5.3 Предклинички податоци за безбедност**

Неклинички студии не биле спроведени.

### **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

#### **6.1 Листа на ексципиенси**

##### Прашок

Сорбитол (E420), натриум фосфат ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), калиум фосфат ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ ), сахароза, хидролизиран желатин, медиум 199 со Ханксови соли, минимален Основен Медиум, Eagle (MEM), моносодиум L-глутамат, неомисин, фенол-црвено, натриум бикарбонат ( $\text{NaHCO}_3$ ), хлороводородна киселина (HCl) (за да се прилагоди pH), натриум хидроксид (NaOH) (за да се прилагоди pH)

##### Растворувач

Вода за инјекции

#### **6.2 Некомпатибилности**

Во отсуство на студии за компатибилност, вакцината не смее да се меша со други лекови.

#### **6.3 Рок на траење**

2 години

По реконституцијата, вакцината треба веднаш да се употреби; сепак, стабилноста при употреба била демонстрирана 8 часа при чување во фрижидер на температура  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ .

#### **6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување**

Да се чува и транспортира во фрижидер ( $2^\circ\text{C}$  –  $8^\circ\text{C}$ ).

Да не се замрзнува.

Чувајте ја вијалата со прашок во картонската амбалажа за да ја заштитите од светлина.

За условите за чување на реконституираниот лек видете го делот 6.3.





## 6.5 Природа и содржина на садот

М-М-RVAXPRO со растворувач за реконституција снабден во шишенце:

Прашок во шишенце (стакло Тип I) со затворац (гума од бутил) и растворувач во шишенце (стакло Тип I) со затворац (гума од хлоробутил) со големина од 1 вијала со прашок со 1 вијала од по 0,5 ml.

М-М-RVAXPRO со растворувач за реконституција снабден во претходно наполнет шприц:

Прашок во шишенце (стакло Тип I) со затворац (гума од бутил) и растворувач во претходно наполнет шприц (стакло Тип I) со клип-затворац (гума од хлоробутил) и капаче на врвот (стиролно-бутадиенска гума), со една или две неприкачени игли, во пакување со големина од 1 вијала со прашок со 1 претходно наполнет инјекциски шприц со растворувач од по 0,5 ml со две игли и 10 вијали со прашок со 10 претходно наполнети инјекциски шприца со растворувач од по 0,5 ml со по две игли за секој шприц.

Може да не се сите пакувања достапни на пазарот.

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и други постапки на ракување

Пред мешањето со растворувачот, прашокот е компактна грутка од светло жолти кристали. Растворувачот е бистра и безбојна течност. Кога е комплетно реконституирана, вакцината е бистра жолта течност.

За реконституција на вакцината употребете го снабдениот растворувач.

Од голема важност е да користите посебен стерилен шприц и игла за секој пациент за да се спречи пренесување на инфективни агенси од една индивидуа на друга.

Една игла треба да се употреби за реконституција, а одделна, нова игла за инјектирање.

### Инструкции за реконституција

М-М-RVAXPRO со растворувач за реконституција снабден во шишенце:

Извлекете ја целата содржина на растворувачот од шишенцето во шприц кој ќе се употребува за реконституција и инјектирање. Инјектирајте ја целата содржина од шприцот во шишенцето кое го содржи прашокот. Нежно протресете за да се измеша темелно.

Реконституираната вакцина не смее да биде употребена ако се забележи какво било присуство на честички или ако изгледот на растворувачот или прашокот или на реконституираната вакцина се разликува од тоа што е погоре опишано.

**По реконституција се препорачува вакцината да се аплицира веднаш за да се намали загубата на потентност, или во рок од 8 часа доколку се чува во фрижидер.**

**Не замрзнувајте ја реконституираната вакцина.**

Извлекете ја целата содржина од шишенцето со реконституираната вакцина од шишенцето во истиот шприц, сменете ја иглата и инјектирајте го целиот волумен во субкутана или интрамускулна апликација.





М-М-RVAXPRO со растворувач за реконституција снабден во претходно наполнет шприц:

За да се прикачи иглата, треба цврсто да се постави на врвот на шприцот и да се обезбеди со завртување за четвртина круг (90°).

Инјектирајте ја целата содржина од шприцот со растворувач во шишенцето кое го содржи прашокот. Нежно протресете за целосно да се измеша целосно.

Реконституираната вакцина не смее да се употребува доколку се забележат било какви честички или ако изгледот на растворувачот или прашокот или на реконституираната вакцина се разликува од она што е опишано погоре,

**По реконституција се препорачува вакцината да се аплицира веднаш за да се намали загубата на потенциност, или во рок од 8 часа доколку се чува во фрижидер.**

**Не замрзнувајте ја реконституираната вакцина.**

Извлечете ја целата содржина на реконституирана вакцина од шишенцето во шприц, сменете ја иглата и инјектирајте го целиот волумен со субкутана или интрамускулна апликација.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Мерк Шарп & Дохме ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје  
ул. Филип Втори Македонски бр.3, Соравиа Центар 3ти кат,  
1000 Скопје, Р. Северна Македонија, тел. 3217 268

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

11-8446/1 за пакување од 1 вијала со прашок + 1 вијала со вехикулум x 0,5 ml/ кутија  
11-3359/2 за пакување од 1 вијала со прашок + 1 претходно наполнет инјекциски шприц со вехикулум x 0,5 ml + 2 игли / кутија  
11-3360/2 за пакување од 10 вијали со прашок + 10 претходно наполнети инјекциски шприца со вехикулум x 0,5 ml + по 2 игли за секој шприц / кутија

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Датум на прво одобрение: 30.09.2011  
Датум на обнова на одобрение: 12.09.2022

## **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Август 2023

Деталните информации за овој производ се достапни на веб-страницата на Европската агенција за лекови: <http://www.ema.europa.eu>.

