

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

\* 50 % infekční dávka buněčné kultury.

<sup>1</sup> vyrobeno na buňkách kuřecích embryí.

<sup>2</sup> vyrobeno na lidských diploidních plicních WI-38 fibroblastech.

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 12 měsíců nebo starších (viz bod 4.2).

Pro použití při propuknutí spalniček v populaci nebo pro vakcinaci po expozici nebo pro použití u předtím nevakcinovaných dětí starších než 12 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami a osob, které jsou pravděpodobně vnímavé k příušnicím a zarděnkám, viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### *Dávkování*

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

#### 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 ve věku mezi 6 a méně než 12 měsíci

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti při použití M-M-RVAXPRO u dětí pod 12 měsíců (viz bod 5.1).

U dětí mezi 6 a 12 měsíci, vakcinovaných spalničky obsahující vakcínou během vzplanutí spalniček v populacinebo vakcinovaných ve věku v souladu s oficiálním doporučením může selhat odpověď na vakcínu v důsledku přítomnosti protilátek mateřského původu v krevním oběhu. Takové děti by měli být přeočkovány ve věku 12 až 15 měsíců s následným podáním další dávky vakcíny proti spalničkám podle oficiálního doporučení.

### *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.

Viz bod 6.6, pokyny pro přípravu.

## **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 (viz také body 4.4 a 4.6).

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

Aktivní neléčená tuberkulóza (viz bod 4.4).

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

Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny musí být vždy snadno dostupná odpovídající léčba a lékařský dohled.

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).

Vakcína obsahuje jako pomocnou látku 1,9 mg sacharosy. Toto množství je příliš malé na to, aby způsobilo vedlejší účinky u pacientů se vzácnými dědičnými problémy, jako je intolerance fruktosy, glukoso-galaktosová malabsorpce nebo sacharoso-isomaltásová insuficience.

Vakcína obsahuje zbytkové stopy rekombinantního lidského albuminu (rHA). Ve studii s dětmi užívajícími druhou dávku M-M-RVAXPRO nebyla pozorována přecitlivělost na rHA. Teoretické riziko přecitlivělosti na rHA v nízké četnosti nemůže být vyloučeno. Proto je potřeba postupovat opatrně při použití jakéhokoli přípravku obsahujícího rHA u jedinců, u kterých se dříve objevily známky přecitlivělosti na rHA.

##### *Těhotenství*

Vakcína se nesmí aplikovat těhotným ženám; navíc je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyvarovat otěhotnění (viz bod 4.3 a 4.6).

##### *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).

Po vakcinaci vakcínou obsahující živý virus spalniček nedošlo u dětí léčených na tuberkulózu ke zhoršení onemocnění; zatím nebyly popsány žádné studie účinku vakcín s virem spalniček na děti s neléčenou tuberkulózou (viz bod 4.3).

Stejně jako v případě jakékoliv vakcíny nemusí očkování vakcínou M-M-RVAXPRO 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 očkovánými 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 očkováných na vnímavé jedince, kteří s těmito osobami přišli do styku.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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.

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*

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).

V současné době nebyly provedeny žádné specifické studie zabývající se současným podáváním M-M-RVAXPRO a dalších vakcín. Protože se zdá, že M-M-RVAXPRO má podobné profily bezpečnosti a imunogenity jako předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběné společností Merck & Co., Inc., zkušenosti s touto vakcínou mohou být zváženy. M-M-RVAXPRO má být podávána buď současně do odlišných injekčních míst nebo 1 měsíc před nebo 1 měsíc po podání jiných živých virových vakcín.

### 4.6 Těhotenství a kojení

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 body 4.3 a 4.4).

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 očkováných 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.

#### *Ženy po porodu*

Bylo zjištěno, že je v mnoha případech vhodné vakcinovat ženy vnímavé k zarděnkám okamžitě v poporodním období.

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.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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. Nežádoucí účinky související s vakcinací sledované u jedinců následně po očkování vakcínou M-M-RVAXPRO (kromě jednotlivých hlášených případů s četností < 0,2 %) byly u těchto dětí následující.

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 dále (četnost výskytu *není známa*). Tyto údaje byly hlášeny na základě více než 400 milionů celosvětově distribuovaných dávek.

[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)]

#### Infekční a parazitární onemocnění

*Méně časté:* zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích nebo virová infekce.

*Není známo:* aseptická meningitida (viz dále), atypické spalničky, epididymitida, orchitida, otitis media, parotitida, rinitida, subakutní sklerotizující panencefalitida (viz dále).

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.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Není známo:* regionální lymfadenopatie, trombocytopenie.

#### Poruchy imunitního systému

*Není známo:* anafylaktoidní reakce, anafylaxe a související jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém.

#### Psychiatrické poruchy

*Není známo:* podrážděnost

#### Poruchy nervového systému

*Není známo:* afebrilní křeče nebo záchvaty, ataxie, závrať, encefalitida (viz dále), encefalopatie (viz dále), febrilní křeče (u dětí), Guillain-Barrého syndrom, bolesti hlavy, spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (viz bod 4.3), oční obrny, zánět očního nervu, parestézie, polyneuritida, polyneuropatie, retrobulbární neuritida, synkopa.

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.

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.

#### Oční poruchy

*Není známo:* konjunktivitida, retinitida.

#### Porucha ucha a labyrintu

*Není známo:* nervová hluchota.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Méně časté:* výtok z nosu.

*Není známo:* bronchiální spasmus, kašel, pneumonie, pneumonitida (viz bod 4.3), bolest v krku.

#### Gastrointestinální poruchy

*Méně časté:* průjem nebo zvracení.

*Není známo:* neasea

#### Poruchy kůže a podkoží

*Časté:* vyrážka připomínající spalničky nebo jiná vyrážka.

*Méně časté:* kopřivka.

*Není známo:* pannikulitida, purpura, indurace kůže, Stevens-Johnsonův syndrom, svědění.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Není známo:* artritida a/nebo artralgie (obvykle přechodná a vzácně chronická [viz dále]), myalgie.

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.

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.

#### Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

*Velmi časté:* horečka (38,5 °C a více), erytém v místě aplikace injekce, bolest v místě aplikace injekce a otok v místě aplikace injekce.

*Časté:* podlitiny v místě aplikace injekce.

*Méně časté:* vyrážka v místě aplikace injekce.

*Není známo:* krátkodobé pálení a/nebo píchání v místě aplikace injekce, horečka (38,5 °C nebo více), pocit nevolnosti, papilitida, periferní edém, otok, bolestivost při tlaku, puchýřky v místě aplikace injekce, podlitiny a zarudnutí v místě aplikace injekce.

#### Cévní poruchy

*Není známo:* vaskulitida

### **4.9 Předávkování**

Předávkování bylo popsáno vzácně a nebylo spojeno s žádnými vážnými nežádoucími účinky.

## **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.

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 neočkované děti starší než 12 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami by měly 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 dávana 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**

U vakcín není vyžadováno hodnocení farmakokinetických údajů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Tradiční neklinické studie se neprováděly, kromě údajů uvedených v jiných oddílech tohoto Souhrnu údajů o přípravku však neexistují žádné neklinické obavy, které by byly považovány za významné pro klinickou bezpečnost.

# **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. Chraňte před světlem.

Podmínky uchování rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Prášek v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (chlorobutylová 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, který bude použit k rekonstituci, do injekční stříkačky. Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do injekční lahvičky obsahující prášek. Mírně protřepejte, aby došlo k důkladnému promíchání. Celý obsah rozpuštěné vakcíny natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem vakcíny aplikujte.

Při zjištění drobných částic nebo pokud rozpouštědlo nebo prášek nebo rekonstituovaná vakcína vzhledově neodpovídá výše uvedenému popisu nelze připravenou vakcínu použít.

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

05/05/2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU: DD/MMM/YYYY**

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

\* 50 % infekční dávka buněčné kultury.

<sup>1</sup> vyrobeno na buňkách kuřecích embryí.

<sup>2</sup> vyrobeno na lidských diploidních plicních WI-38 fibroblastech.

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 12 měsíců nebo starších (viz bod 4.2).

Pro použití při propuknutí spalniček v populaci nebo pro vakcinaci po expozici nebo pro použití u předtím nevakcinovaných dětí starších než 12 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami a osob, které jsou pravděpodobně vnímavé k příušnicím a zarděnkám, viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### *Dávkování*

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

#### 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 ve věku mezi 6 a méně než 12 měsíci

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti při použití M-M-RVAXPRO u dětí pod 12 měsíců (viz bod 5.1).

U dětí mezi 6 a 12 měsíci vakcinovaných spalničky obsahující vakcínou během vzplanutí spalniček v populaci nebo vakcinovaných ve věku v souladu s oficiálním doporučením může selhat odpověď na vakcínu v důsledku přítomnosti protilátek mateřského původu v krevním oběhu. Takové děti by měli být přeočkováni ve věku 12 až 15 měsíců s následným podáním další dávky vakcíny proti spalničkám podle oficiálního doporučení.

### *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.

Viz bod 6.6, pokyny pro přípravu.

## **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 (viz také body 4.4 a 4.6).

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

Aktivní neléčená tuberkulóza (viz bod 4.4).

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

Pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce po aplikaci vakcíny musí být vždy snadno dostupná odpovídající léčba a lékařský dohled.

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).

Vakcína obsahuje jako pomocnou látku 1,9 mg sacharosy. Toto množství je příliš malé na to, aby způsobilo vedlejší účinky u pacientů se vzácnými dědičnými problémy, jako je intolerance fruktosy, glukoso-galaktosová malabsorpce nebo sacharoso-isomaltásová insuficience.

Vakcína obsahuje zbytkové stopy rekombinantního lidského albuminu (rHA). Ve studii s dětmi užívajícími druhou dávku M-M-RVAXPRO nebyla pozorována přecitlivělost na rHA. Teoretické riziko přecitlivělosti na rHA v nízké četnosti nemůže být vyloučeno. Proto je potřeba postupovat opatrně při použití jakéhokoli přípravku obsahujícího rHA u jedinců, u kterých se dříve objevily známky přecitlivělosti na rHA.

##### *Těhotenství*

Vakcína se nesmí aplikovat těhotným ženám; navíc je nutno se po dobu 3 měsíců po očkování vyvarovat otěhotnění (viz bod 4.3 a 4.6).

##### *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).

Po vakcinaci vakcínou obsahující živý virus spalniček nedošlo u dětí léčených na tuberkulózu ke zhoršení onemocnění; zatím nebyly popsány žádné studie účinku vakcín s virem spalniček na děti s neléčenou tuberkulózou (viz bod 4.3).

Stejně jako v případě jakékoliv vakcíny nemusí očkování vakcínou M-M-RVAXPRO 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 očkovánými 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 očkováných na vnímavé jedince, kteří s těmito osobami přišli do styku.

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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.

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*

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).

V současné době nebyly provedeny žádné specifické studie zabývající se současným podáváním M-M-RVAXPRO a dalších vakcín. Protože se zdá, že M-M-RVAXPRO má podobné profily bezpečnosti a imunogenity jako předchozí formulace kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám vyráběná společností Merck & Co., Inc., zkušenosti s touto vakcínou mohou být zváženy. M-M-RVAXPRO má být podávána buď současně do odlišných injekčních míst nebo 1 měsíc před nebo 1 měsíc po podání jiných živých virových vakcín.

### 4.6 Těhotenství a kojení

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 body 4.3 a 4.4).

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 očkováných 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.

#### *Ženy po porodu*

Bylo zjištěno, že je v mnoha případech vhodné vakcinovat ženy vnímavé na spalničky okamžitě v poporodním období.

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.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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. Nežádoucí účinky související s vakcinací sledované u jedinců následně po očkování vakcínou M-M-RVAXPRO (kromě jednotlivých hlášených případů s četností < 0,2 %) byly u těchto dětí následující.

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 dále (četnost výskytu *není známa*). Tyto údaje byly hlášeny na základě více než 400 milionů celosvětově distribuovaných dávek.

[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)]

#### Infekční a parazitární onemocnění

*Méně časté:* zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích nebo virová infekce.

*Není známo:* aseptická meningitida (viz dále), atypické spalničky, epididymitida, orchitida, otitis media, parotitida, rinitida, subakutní sklerotizující panencefalitida (viz dále).

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.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Není známo:* regionální lymfadenopatie, trombocytopenie.

#### Poruchy imunitního systému

*Není známo:* anafylaktoidní reakce, anafylaxe a související jevy, jako je angioneurotický edém, edém obličeje a periferní edém.

#### Psychiatrické poruchy

*Není známo:* podrážděnost

#### Poruchy nervového systému

*Není známo:* afebrilní křeče nebo záchvaty, ataxie, závrať, encefalitida (viz dále), encefalopatie (viz dále), febrilní křeče (u dětí), Guillain-Barrého syndrom, bolesti hlavy, spalničková encefalitida s inkluzními tělísky (viz bod 4.3), oční obrny, zánět očního nervu, parestézie, polyneuritida, polyneuropatie, retrobulbární neuritida, synkopa.

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.

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.

#### Oční poruchy

*Není známo:* konjunktivitida, retinitida.

#### Porucha ucha a labyrintu

*Není známo:* nervová hluchota.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Méně časté:* výtok z nosu.

*Není známo:* bronchiální spasmus, kašel, pneumonie, pneumonitida (viz bod 4.3), bolest v krku.

#### Gastrointestinální poruchy

*Méně časté:* průjem nebo zvracení.

*Není známo:* neusea

#### Poruchy kůže a podkoží

*Časté:* vyrážka připomínající spalničky nebo jiná vyrážka.

*Méně časté:* kopřivka.

*Není známo:* pannikulitida, purpura, indurace kůže, Stevens-Johnsonův syndrom, svědění.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně



*Není známo:* artritida a/nebo artralgie (obvykle přechodná a vzácně chronická [viz dále]), myalgie.

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.

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.

#### Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

*Velmi časté:* horečka (38,5 °C a více), erytém v místě aplikace injekce, bolest v místě aplikace injekce a otok v místě aplikace injekce.

*Časté:* podlitiny v místě aplikace injekce.

*Méně časté:* vyrážka v místě aplikace injekce.

*Není známo:* krátkodobé pálení a/nebo píchání v místě aplikace injekce, horečka (38,5 °C nebo více), pocit nevolnosti, papilitida, periferní edém, otok, bolestivost při tlaku, puchýřky v místě aplikace injekce, podlitiny a zarudnutí v místě aplikace injekce.

#### Cévní poruchy

*Není známo:* vaskulitida

### **4.9 Předávkování**

Předávkování bylo popsáno vzácně a nebylo spojeno s žádnými vážnými nežádoucími účinky.

## **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.

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 neočkované děti starší než 12 měsíců, které jsou v kontaktu s vnímavými těhotnými ženami by měly 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 dávana 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**

U vakcín není vyžadováno hodnocení farmakokinetických údajů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Tradiční neklinické studie se neprováděly, kromě údajů uvedených v jiných oddílech tohoto Souhrnu údajů o přípravku však neexistují žádné neklinické obavy, které by byly považovány za významné pro klinickou bezpečnost.

# **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. Chraňte před světlem.

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Prášek v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou a čepičkou na špičce (chlorobutylová pryž), bez jehly, ve velikostech balení po 1, po 10 a po 20.

Prášek v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (butylová pryž) a rozpouštědlo v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou a čepičkou na špičce (chlorobutylová 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. Celý obsah rozpuštěné vakcíny natáhněte z injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky a celý objem vakcíny aplikujte.

Při zjištění drobných částic nebo pokud rozpouštědlo nebo prášek nebo rekonstituovaná vakcína vzhledově neodpovídá výše uvedenému popisu nelze připravenou vakcínu použít.

Všechny 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: DD/MMM/YYYY**