

M-M-R™ II (MEASLES, MUMPS, and RUBELLA VIRUS VACCINE LIVE)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

M-M-R™ II powder and solvent for suspension for injection
Measles, mumps, and rubella vaccine (live)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, one dose (0.5 ml) contains:

Measles virus¹ Enders' Edmonston strain (live, attenuated)not less than 1×10^3 CCID₅₀*
Mumps virus¹ Jeryl Lynn [Level B] strain (live, attenuated).....not less than 12.5×10^3 CCID₅₀*
Rubella virus² Wistar RA 27/3 strain (live, attenuated)not less than 1×10^3 CCID₅₀*

*50% cell culture infectious dose

¹ produced in chick embryo cells.

² produced in WI-38 human diploid lung fibroblasts.

The vaccine may contain traces of recombinant human albumin (rHA).
This vaccine contains a trace amount of neomycin. See section 4.3.

Excipients with known effect:

The vaccine contains 14.5 mg of sorbitol. See section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for suspension for injection (powder for injection).

Before reconstitution, the powder is a light yellow compact crystalline cake and the solvent is a clear colourless fluid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

M-M-R II is indicated for simultaneous vaccination against measles, mumps, and rubella in individuals from 12 months of age (see section 4.2).

M-M-R II can be administered to infants from 9 months of age under special circumstances (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For use in measles outbreaks, or for post-exposure vaccination, or, for use in previously unvaccinated individuals older than 9 months who are in contact with susceptible pregnant women, and persons likely to be susceptible to mumps and rubella, see section 5.1.

M-M-R II is to be used on the basis of official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Individuals 12 months of age or older:

Individuals 12 months or older should receive one dose at an elected date. A second dose may be administered at least 4 weeks after the first dose in accordance with official recommendation. The second dose is intended for individuals who did not respond to the first dose for any reason.

Infants between 9 and 12 months of age:

Immunogenicity and safety data show that M-M-R II can be administered to infants between 9 and 12 months of age, in accordance with official recommendations or when an early protection is considered necessary (e.g., day-care, outbreak situations, or travel to a region with high prevalence of measles). Such infants should be revaccinated at 12 to 15 months of age. An additional dose with a measles-containing vaccine should be considered according to official recommendations (see sections 4.4 and 5.1).

Infants below 9 months of age:

No data on the efficacy and safety of M-M-R II for use in children below 9 months of age are currently available.

Method of administration

The vaccine is to be injected intramuscularly (IM) or subcutaneously (SC).

The preferred injection sites are the anterolateral area of the thigh in younger children and the deltoid area in older children, adolescents, and adults.

The vaccine should be administered subcutaneously in patients with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

For precautions to be taken before handling or administering the medicinal product, and for instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

DO NOT INJECT INTRAVASCULARLY.

4.3 Contraindications

History of hypersensitivity to any measles, mumps, or rubella vaccine, or to any of the excipients, including neomycin (see sections 2, 4.4, and 6.1).

Pregnancy. Furthermore, pregnancy should be avoided for 1 month following vaccination (see section 4.6).

Vaccination should be postponed during any illness with fever > 38.5°C.

Active untreated tuberculosis. Children under treatment for tuberculosis have not experienced exacerbation of the disease when immunized with live measles virus vaccine. No studies have been reported to date on the effect of measles virus vaccines on children with untreated tuberculosis.

Blood dyscrasias, leukaemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the haematopoietic and lymphatic systems.

Current immunosuppressive therapy (including high doses of corticosteroids). M-M-R II is not contraindicated in individuals who are receiving topical or low-dose parenteral corticosteroids (e.g., for asthma prophylaxis or replacement therapy).

Severe humoral or cellular (primary or acquired) immunodeficiency, e.g., severe combined immunodeficiency, agammaglobulinemia and AIDS or symptomatic HIV infection or an age-specific CD4+ T-lymphocyte percentage in children below 12 months: CD4+ < 25% %; children between 12-35 months: CD4+ < 20%; children between 36-59 months: CD4+ < 15% (see section 4.4).

In severely immunocompromised individuals inadvertently vaccinated with measles-containing vaccine, measles inclusion body encephalitis, pneumonitis, and fatal outcome as a direct consequence of disseminated measles vaccine virus infection have been reported.

Family history of congenital or hereditary immunodeficiency, unless the immune competence of the potential vaccine recipient is demonstrated.

4.4 Special warnings and precautions for use

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine (see section 4.8).

Adults and adolescents with a history of allergies may potentially be at increased risk of anaphylaxis or anaphylactoid reactions. Close monitoring is recommended following vaccination for the early signs of such reactions.

Since live measles vaccine and live mumps vaccine are produced in chick embryo cell culture, persons with a history of anaphylactic, anaphylactoid, or other immediate reactions (e.g., hives, swelling of the mouth and throat, difficulty breathing, hypotension, or shock) subsequent to egg ingestion may be at an enhanced risk of immediate type hypersensitivity reactions. The potential risk to benefit ratio should be carefully evaluated before considering vaccination in such cases.

Due caution should be employed in administration of M-M-R II to persons with individual or family history of convulsions, or a history of cerebral injury. The physician should be alert to the temperature elevation that may occur following vaccination (see section 4.8).

Infants from 9 to 12 months of age vaccinated with a measles-containing vaccine during measles outbreaks or for other reasons may fail to respond to the vaccine due to the presence of circulating antibodies of maternal origin and/or immaturity of the immune system (see sections 4.2 and 5.1).

This vaccine contains 14.5 mg of sorbitol as an excipient. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this vaccine.

Thrombocytopenia

This vaccine should be given subcutaneously to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals. Individuals with current thrombocytopenia may develop more severe thrombocytopenia following vaccination. In addition, individuals who experienced thrombocytopenia with the first dose of M-M-R II (or its component vaccines) may develop thrombocytopenia with repeat doses. Serologic status may be evaluated to determine whether or not additional doses of vaccine are needed. The potential risk to benefit ratio should be carefully evaluated before considering vaccination in such cases (see section 4.8).

Other

Vaccination may be considered in patients with selected immune deficiencies where the benefits outweigh the risks (asymptomatic HIV patients, IgG subclass deficiencies, congenital neutropenia, chronic granulomatous disease, and complement deficiency diseases).

Immunocompromised patients who have no contraindication for this vaccination (see section 4.3) may not respond as well as immunocompetent patients; therefore, some of these patients may acquire measles, mumps, or rubella in case of contact, despite appropriate vaccine administration. These patients should be monitored carefully for signs of measles, parotitis, and rubella.

Vaccination with M-M-R II may not result in protection in all vaccinees.

Transmission

Excretion of small amounts of the live attenuated rubella virus from the nose or throat has occurred in the majority of susceptible individuals 7 to 28 days after vaccination. There is no confirmed evidence to indicate that such virus is transmitted to susceptible persons who are in contact with the vaccinated individuals. Consequently, transmission through close personal contact, while accepted as a theoretical possibility, is not regarded as a significant risk; however, transmission of the rubella vaccine virus to infants via breast milk has been documented without any evidence of clinical disease (see section 4.6).

There are no reports of transmission of the more attenuated Enders' Edmonston strain of measles virus or the Jeryl Lynn strain of mumps virus from vaccinees to susceptible contacts.

Interference with laboratory tests: see section 4.5.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Immune globulin

Immune globulin (Ig) is not to be given concomitantly with M-M-R II.

Administration of immune globulins concomitantly with M-M-R II may interfere with the expected immune response. Vaccination should be deferred for at least 3 months following blood or plasma transfusions, or administration of human immune serum globulin.

Administration of measles, mumps, or rubella antibody-containing blood products, including immune globulin preparations, should be avoided within 1 month after a dose of M-M-R II unless considered to be essential.

Laboratory tests

It has been reported that live attenuated measles, mumps, and rubella virus vaccines given individually may result in a temporary depression of tuberculin skin sensitivity. Therefore, if a tuberculin test is to be done, it should be administered either any time before, simultaneously with, or 4 to 6 weeks after vaccination with M-M-R II.

Concomitant administration with other vaccines

M-M-R II can be given concomitantly with a pneumococcal conjugate vaccine.

Published clinical data support concomitant administration of the previous formulation of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (herein after MSD) With other childhood vaccinations, including DtaP (or DTwP), IPV (or OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* type b with Hepatitis B vaccine), and VAR (varicella).

Based on clinical studies with the quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine and with the previous formulation of the combined measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD, M-M-R II can be given concomitantly with a hepatitis A vaccine. In these clinical studies, it was demonstrated that the immune responses were unaffected and that the overall safety profiles of the administered vaccines were similar.

Since M-M-R II has been shown to have safety and immunogenicity profiles similar to the previous formulation of the combined measles, mumps and rubella vaccine manufactured by MSD, experience with this vaccine can be considered.

M-M-R II should be given concomitantly at separate injection sites, or one month before or after administration of other live virus vaccines.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Pregnant women should not be vaccinated with M-M-R II.

Studies have not been conducted with M-M-R II in pregnant women.

In a review of more than 3 500 susceptible women who were unknowingly in early stages of pregnancy when vaccinated with a rubella-containing vaccine, no cases of congenital rubella syndrome were reported. Subsequent post-marketing surveillance identified congenital rubella syndrome associated with a rubella vaccine strain following inadvertent vaccination of a pregnant woman with a measles, mumps and rubella vaccine.

Foetal damage has not been documented when measles or mumps vaccines have been given to pregnant women.

Inadvertent vaccination of unknowingly pregnant women with measles-, mumps-, or rubella-containing vaccines should not be a reason for termination of pregnancy.

Pregnancy should be avoided for 1 month following vaccination. Women who intend to become pregnant should be advised to delay.

Breast-feeding

Studies have shown that breast-feeding postpartum women vaccinated with live attenuated rubella vaccines may secrete the virus in breast milk and transmit it to breast-fed infants. In the infants with serological evidence of rubella infection, none had symptomatic disease. It is not known whether measles or mumps vaccine virus is secreted in human milk; therefore, caution should be exercised when M-M-R II is administered to a breast-feeding woman.

Fertility

M-M-R II has not been evaluated in fertility studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. M-M-R II is expected to have no or negligible influence on ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

In clinical trials, M-M-R II was administered to 1 965 children (see section 5.1), and the general safety profile was comparable to the previous formulation of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD.

In a clinical trial, 752 children received M-M-R II, either intramuscularly or subcutaneously. The general safety profile of either administration routes were comparable, although injection-site reactions were less frequent in the IM group (15.8%) compared with the SC group (25.8%).

All adverse reactions were evaluated in 1 940 children. Among these children, the vaccine-related adverse reactions, summarised in section b, were observed in individuals following vaccination with M-M-R II (excluding isolated reports with frequency < 0.2%).

In comparison to the first dose, a second dose of M-M-R II is not associated with an increase in the incidence and severity of clinical symptoms including those suggestive of hypersensitivity reaction.

Additionally, other adverse reactions reported with post-marketing use of M-M-R II and/or in clinical studies and post-marketing use of previous formulations of monovalent and of the combined measles, mumps, and rubella vaccines manufactured by MSD without regard to causality or frequency are available and are summarised in section b. The frequency of these adverse events is qualified as “not known” when it cannot be estimated based on the available data. These data were reported based on more than 400 million doses distributed worldwide.

The most common “adverse” reactions reported with the use of M-M-R II were: fever (38.5°C or higher); injection site reactions including pain, swelling and erythema.

b. Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked under headings of frequency using the following convention:

[Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $\leq 1/100$); Not known (cannot be estimated from the available data)]

Adverse reactions	Frequency
<i>Infections and infestations</i>	
Nasopharyngitis, Upper respiratory tract infection or Viral infection	Uncommon
Aseptic meningitis [†] , Atypical measles, Epididymitis, Orchitis, Otitis media, Parotitis, Rhinitis, Subacute Sclerosing Panencephalitis [†]	Not known
<i>Blood and the lymphatic system disorders</i>	
Regional lymphadenopathy, Thrombocytopenia	Not known
<i>Immune system disorders</i>	
Anaphylactoid reaction, Anaphylaxis and related phenomenon such as Angioneurotic oedema, Facial oedema, and Peripheral oedema	Not known
<i>Psychiatric disorders</i>	
Crying	Uncommon
Irritability	Not known
<i>Nervous system disorders</i>	
Afebrile convulsions or seizures, Ataxia, Dizziness, Encephalitis [†] , Encephalopathy [†] , Febrile convulsion (in children), Guillain-Barre syndrome, Headache, Measles inclusion body encephalitis (MIBE) (see section 4.3), Ocular palsies, Optic neuritis, Paraesthesia, Polyneuritis, Polyneuropathy, Retrobulbar neuritis, Syncope	Not known
<i>Eye disorders</i>	
Conjunctivitis, Retinitis	Not known
<i>Ear and labyrinth disorders</i>	
Nerve deafness	Not known
<i>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</i>	
Rhinorrhoea	Uncommon
Bronchial spasm, Cough, Pneumonia, Pneumonitis (see section 4.3), Sore throat	Not known
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Diarrhoea or Vomiting	Uncommon
Nausea	Not known
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Rash morbilliform or other Rash	Common
Urticaria	Uncommon
Panniculitis, Pruritus, Purpura, Skin induration, Stevens-Johnson syndrome, Skin granuloma (associated with vaccine derived rubella virus)	Not known

<i>Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders</i>	
Arthritis [†] and/or Arthralgia [†] (usually transient and rarely chronic), Myalgia	Not known
<i>General disorders and administration site conditions</i>	
Fever (38.5°C or higher), Injection site erythema, Injection site pain, and Injection site swelling	Very common
Injection site bruising	Common
Injection site rash	Uncommon
Burning and/or Stinging of short duration at the injection site, Malaise, Papillitis, Peripheral oedema, Swelling, Tenderness, Vesicles at the injection site, Wheal and Flare at the injection site	Not known
<i>Vascular disorders</i>	
Vasculitis	Not known

[†] see section c

c. Description of selected adverse reactions

Aseptic meningitis

Cases of aseptic meningitis have been reported following measles, mumps, and rubella vaccination. Although a causal relationship between other strains of mumps vaccine and aseptic meningitis has been shown, there is no evidence to link Jeryl Lynn mumps vaccine to aseptic meningitis.

Encephalitis and Encephalopathy

In severely immunocompromised individuals inadvertently vaccinated with measles-containing vaccine, measles inclusion body encephalitis, pneumonitis, and fatal outcome as a direct consequence of disseminated measles vaccine virus infection have been reported (see section 4.3); disseminated mumps and rubella vaccine virus infection has also been reported.

Subacute sclerosing panencephalitis

There is no evidence that measles vaccine can cause subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). There have been reports of SSPE in children who did not have a history of infection with wild-type measles but did receive measles vaccine. Some of these cases may have resulted from unrecognized measles in the first year of life or possibly from the measles vaccination. The results of a retrospective case-controlled study conducted by the US Centers for Disease Control and Prevention suggest that the overall effect of measles vaccine has been to protect against SSPE by preventing measles with its inherent risk of SSPE.

Arthralgia and/or arthritis

Arthralgia and/or arthritis (usually transient and rarely chronic), and polyneuritis are features of infection with wild-type rubella and vary in frequency and severity with age and sex, being greatest in adult females and least in prepubertal children. Following vaccination in children, reactions in joints are generally uncommon (0-3%) and of brief duration. In women, incidence rates for arthritis and arthralgia are generally higher than those seen in children (12-20%), and the reactions tend to be more marked and of longer duration. Symptoms may persist for a matter of months or on rare occasions for years. In adolescent girls, the reactions appear to be intermediate in incidence between those seen in children and adult women. Even in older women (35-45 years), these reactions are generally well tolerated and rarely interfere with normal activities.

Chronic arthritis

Chronic arthritis has been associated with wild-type rubella infection and has been related to persistent virus and/or viral antigen isolated from body tissues. Only rarely have vaccine recipients developed chronic joint symptoms.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Administration of a higher than recommended dose of M-M-R II was reported rarely and the adverse reaction profile was comparable to that observed with the recommended dose of M-M-R II.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Viral vaccine, ATC code J07BD52

Evaluation of immunogenicity and clinical efficacy

A comparative study in 1 279 subjects who received M-M-R II or the previous formulation (manufactured with human serum albumin) of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD demonstrated similar immunogenicity and safety between the 2 products.

Clinical studies of 284 triple seronegative children, 11 months to 7 years of age, demonstrated that the previous formulation of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD is highly immunogenic and generally well tolerated. In these studies, a single injection of the vaccine induced measles hemagglutination-inhibition (HI) antibodies in 95%, mumps neutralising antibodies in 96%, and rubella HI antibodies in 99% of susceptible persons.

Evaluation of immunogenicity in children from 9 to 12 months of age at the time of first dose

A clinical study was conducted with the quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine manufactured by MSD administered with a 2-dose schedule, the doses being given 3 months apart in 1 620 healthy subjects from 9 to 12 months of age at the time of first dose. The safety profile post-dose 1 and 2 was generally comparable for all age cohorts.

In the Full Analysis Set (vaccinated subjects regardless of their antibody titre at baseline), high seroprotection rates of > 99% were elicited to mumps and rubella post-dose 2, regardless of the age of the vaccinee at the first dose. After 2 doses, the seroprotection rates against measles were 98.1% when the first dose was given at 11 months compared to 98.9% when the first dose was given at 12 months (non-inferiority study objective met). After two doses, the seroprotection rates against measles were 94.6% when the first dose was given at 9 months compared to 98.9% when the first dose was given at 12 months (non-inferiority study objective not met).

The seroprotection rates to measles, mumps, and rubella for the Full Analysis Set are given in Table 1.

Table 1: Seroprotection Rates to Measles, Mumps, and Rubella 6 Weeks Post-Dose 1 and 6 Weeks Post-Dose 2 of the quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine manufactured by MSD – Full Analysis Set

Valence (seroprotection level)	Time point	Dose 1 at 9 months / Dose 2 at 12 months N = 527	Dose 1 at 11 months / Dose 2 at 14 months N = 480	Dose 1 at 12 months / Dose 2 at 15 months N = 466
		Seroprotection rates [95% CI]	Seroprotection rates [95% CI]	Seroprotection rates [95% CI]
Measles (titre ≥ 255 mIU/mL)	Post-Dose 1	72.3% [68.2; 76.1]	87.6% [84.2; 90.4]	90.6% [87.6; 93.1]
	Post-Dose 2	94.6% [92.3; 96.4]	98.1% [96.4; 99.1]	98.9% [97.5; 99.6]

Mumps (titre ≥ 10 ELISA Ab units/mL)	Post- Dose 1	96.4% [94.4; 97.8]	98.7% [97.3; 99.5]	98.5% [96.9; 99.4]
	Post- Dose 2	99.2% [98.0; 99.8]	99.6% [98.5; 99.9]	99.3% [98.1; 99.9]
Rubella (titre ≥ 10 IU/mL)	Post- Dose 1	97.3% [95.5; 98.5]	98.7% [97.3; 99.5]	97.8% [96.0; 98.9]
	Post- Dose 2	99.4% [98.3; 99.9]	99.4% [98.1; 99.9]	99.6% [98.4; 99.9]

The post-dose 2 geometric mean titres (GMTs) against mumps and rubella were comparable across all age categories, while the GMTs against measles were lower in subjects who received the first dose at 9 months of age as compared to subjects who received the first dose at 11 or 12 months of age.

A comparative study in 752 subjects who received M-M-R II either by intramuscular route or subcutaneous route demonstrated a similar immunogenicity profile between both administration routes.

The efficacy of the components of the previous formulation of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD was established in a series of double-blind controlled field trials, which demonstrated a high degree of protective efficacy afforded by the individual vaccine components. These studies also established that seroconversion in response to vaccination against measles, mumps, and rubella paralleled protection from these diseases.

Post-exposure vaccination

Vaccination of individuals exposed to wild-type measles may provide some protection if the vaccine can be administered within 72 hours after exposure. If, however, the vaccine is given a few days before exposure, substantial protection may be afforded. There is no conclusive evidence that vaccination of individuals recently exposed to wild-type mumps or wild-type rubella will provide protection.

Effectiveness

More than 400 million doses of the previous formulation of the measles, mumps, and rubella vaccine manufactured by MSD have been distributed worldwide (1978 to 2003). Widespread use of a 2-dose vaccination schedule in the United States and countries such as Finland and Sweden has led to a > 99% reduction in the incidence of each of the 3 targeted diseases.

Non-pregnant adolescent and adult females

Vaccination of susceptible non-pregnant adolescent and adult females of childbearing age with live attenuated rubella virus vaccine is indicated if certain precautions are observed (see sections 4.4 and 4.6). Vaccinating susceptible postpubertal females confers individual protection against subsequently acquiring rubella infection during pregnancy, which, in turn, prevents infection of the foetus and consequent congenital rubella injury.

Previously unvaccinated individuals older than 9 months who are in contact with susceptible pregnant women should receive live attenuated rubella-containing vaccine (such as M-M-R II or a monovalent rubella vaccine) to reduce the risk of exposure of the pregnant woman.

Individuals likely to be susceptible to mumps and rubella

M-M-R II is preferred for vaccination of persons likely to be susceptible to mumps and rubella. Individuals who require vaccination against measles can receive M-M-R II regardless of their immune status to mumps or rubella if a monovalent measles vaccine is not readily available.

Concomitant administration

In a double-blind, active comparator-controlled study (Protocol V114-029), 1 720 healthy infants were randomised to receive Vaxneuvance (a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV)) or a 13-

valent PCV. The infants also received standard paediatric vaccines, including M-M-R II which was administered concomitantly with a pneumococcal conjugate vaccine at 12 to 15 months of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical studies have not been conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sorbitol

Sodium phosphate, monobasic

Sodium phosphate, dibasic

Potassium phosphate, monobasic

Potassium phosphate, dibasic

Sucrose

Hydrolysed (porcine) gelatin

Medium 199 with Hanks' salts

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Monosodium L-glutamate

Neomycin

Phenol red

Sodium bicarbonate

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, the vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

After reconstitution, the vaccine should be used immediately; however, in-use stability has been demonstrated for 8 hours when refrigerated at 2°C-8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2°C – 8°C).

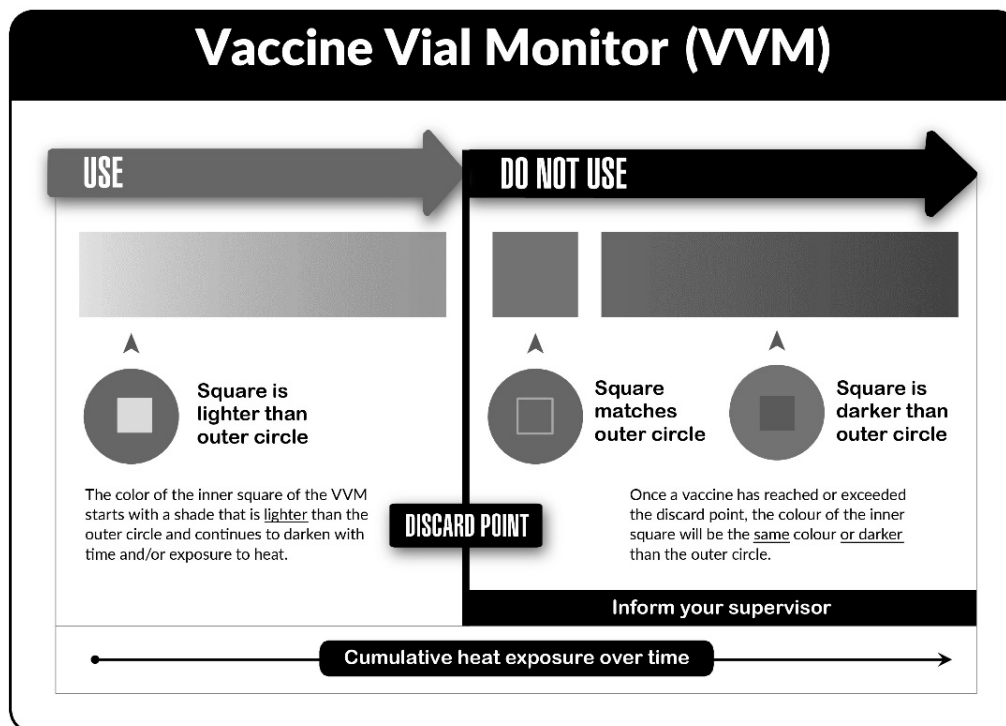
Do not freeze.

Keep the vial of powder in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after the reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

M-M-R II is supplied as a box of 10 single-dose vials of lyophilized vaccine and a box of 10 vials of diluent.

Fig. 1 The Vaccine Vial Monitor

The Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap of M-M-R II manufactured by Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA. The colour dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

To reconstitute, use the solvent supplied. The solvent is a clear colourless liquid. Before mixing with the solvent, the powder is a light yellow compact crystalline cake. When completely reconstituted, the vaccine is a clear yellow liquid.

It is important to use a separate sterile syringe and needle for each patient to prevent transmission of infectious agents from one individual to another.

Reconstitution instructions

Withdraw the entire volume of solvent into a syringe to be used for reconstitution and injection. Inject the entire content of the syringe into the vial containing the powder. Gently agitate to mix thoroughly. The reconstituted vaccine must not be used if any particulate matter is noted or if the appearance of the solvent or powder or of the reconstituted vaccine differs from that described above.

Withdraw the entire content of the reconstituted vaccine vial into the same syringe and inject the entire volume.

If two needles are provided: use one needle to reconstitute the vaccine and the other for its administration to the person to be vaccinated.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

M-M-R® II**(VACCIN VIVANT CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

M-M-R™ II poudre et solvant pour suspension injectable.

Vaccin (vivant) contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 ml) contient :

Virus de la rougeole¹ souche Edmonston Enders (vivant, atténué)au minimum 1 x 10³ DICT₅₀*
 Virus des oreillons¹ souche Jeryl Lynn [niveau B] (vivant, atténué) ...au minimum 12,5 x 10³ DICT₅₀*
 Virus de la rubéole² souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué)au minimum 1 x 10³ DICT₅₀*

* Dose infectant 50 % des cultures tissulaires.

¹ Produit sur cellules d'embryon de poulet.

² Produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

Le vaccin peut contenir des traces d'albumine humaine recombinante (rHA).

Ce vaccin contient des traces de néomycine. Voir rubrique 4.3.

Excipient(s) à effet notoire :

Le vaccin contient 14,5 mg de sorbitol. Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable (poudre pour injection).

Avant reconstitution, la poudre est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Le solvant est un liquide clair et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

M-M-R II est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois (voir rubrique 4.2).

M-M-R II peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, pour la vaccination en post-exposition ou pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non encore vaccinés au préalable et qui sont en contact avec des femmes enceintes réceptives, et pour les personnes pouvant être réceptives aux oreillons et à la rubéole, voir rubrique 5.1.

M-M-R II doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 12 mois et plus :

Les sujets âgés de 12 mois et plus doivent recevoir une dose à une date donnée. Une seconde dose peut être administrée au moins 4 semaines après la première dose conformément aux recommandations officielles. La seconde dose est destinée aux sujets n'ayant pas répondu à la première dose quelle qu'en soit la cause.

Nourrissons âgés de 9 à 12 mois :

Des données d'immunogénicité et de sécurité d'emploi ont montré que M-M-R II peut être administré aux nourrissons âgés de 9 à 12 mois, selon les recommandations officielles ou lorsqu'une protection précoce est considérée comme nécessaire (par exemple garde en collectivité, situations épidémiques ou voyage dans une région à forte prévalence de rougeole). Ces nourrissons doivent être à nouveau vaccinés entre 12 et 15 mois. La nécessité d'une dose supplémentaire avec un vaccin contenant la valence rougeole doit être envisagée conformément aux recommandations officielles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Nourrissons âgés de moins de 9 mois :

Il n'existe actuellement pas de données d'efficacité et de sécurité d'emploi relatives à l'administration de M-M-R II chez des enfants de moins de 9 mois.

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).

Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants plus jeunes et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation.

Pour connaître les précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration de ce médicament et pour obtenir les instructions de reconstitution de ce médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

4.3. Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au vaccin rougeole, oreillons, rubéole, ou à l'un des excipients, y compris la néomycine (voir rubriques 2, 4.4 et 6.1).

Grossesse. Par ailleurs, une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination (voir rubrique 4.6).

La vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5 °C).

Tuberculose active non traitée. Aucune aggravation de la maladie n'a été observée chez les enfants sous traitement antituberculeux lorsqu'ils sont vaccinés par le vaccin vivant contre la rougeole. Aucune étude n'a été rapportée à ce jour concernant l'effet des vaccins contre la rougeole sur des enfants atteints de tuberculose non traitée.

Dyscrasies sanguines, leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique.

Traitement immunosuppresseur en cours (y compris fortes doses de corticostéroïdes). M-M-R II n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticostéroïdes par voie parentérale à faible dose ou par voie topique (par exemple pour la prophylaxie de l'asthme ou en traitement substitutif).

Déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple, déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA, ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12 mois : CD4+ < 25 % ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20 % ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15 % (voir rubrique 4.4).

Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie et de décès ont été rapportés comme conséquences directes d'une infection disséminée par le virus rougeoleux vaccinal.

Antécédents familiaux d'immunodéficiency congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement dans les rares cas où une réaction anaphylactique surviendrait après l'administration du vaccin (voir rubrique 4.8).

Les adultes et les adolescents ayant des antécédents allergiques sont des sujets potentiellement à risque de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Il est recommandé de surveiller l'apparition précoce de signes évoquant de telles réactions après la vaccination.

Le vaccin vivant contre la rougeole et le vaccin vivant contre les oreillons étant produits sur cellules d'embryons de poulets, les sujets ayant des antécédents de réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes ou d'autres réactions immédiates (urticaire, gonflement de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension ou état de choc par exemple) suite à l'ingestion d'œufs peuvent être exposés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité immédiate. Dans de tels cas, le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination.

M-M-R II doit être administré avec prudence aux sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions ou des antécédents de lésion cérébrale. Le médecin doit être attentif à toute élévation de température qui pourrait survenir après la vaccination (voir rubrique 4.8).

Les nourrissons âgés de 9 à 12 mois vaccinés avec un vaccin contenant la valence rougeole lors d'épidémies de rougeole ou pour d'autres raisons peuvent ne pas répondre au vaccin en raison de la présence d'anticorps circulants d'origine maternelle et/ou de l'immaturation de leur système immunitaire (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Ce vaccin contient 14,5 mg de sorbitol en tant qu'excipient. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

Thrombocytopénie

Ce vaccin doit être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation en raison de l'apparition possible d'un saignement chez ces sujets lors de l'administration par voie intramusculaire. Les sujets présentant une thrombocytopénie peuvent développer une forme plus sévère de cette affection suite à la vaccination. De plus, les sujets ayant eu une thrombocytopénie suite à l'administration d'une première dose de M-M-R II (ou d'un de ses composants) peuvent développer une thrombocytopénie avec des doses supplémentaires. Le statut sérologique peut être évalué afin de déterminer si des doses supplémentaires de vaccin sont nécessaires ou non. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué soigneusement avant d'envisager la vaccination dans de tels cas (voir rubrique 4.8).

Autres

La vaccination peut être envisagée chez les patients présentant certains déficits immunitaires chez qui les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques (par exemple sujets infectés par le VIH asymptomatiques, déficits en sous-classe d'IgG, neutropénie congénitale, maladie granulomateuse chronique et déficits en complément).

Il est possible que les patients immunodéprimés ne présentant pas de contre-indication à cette vaccination (voir rubrique 4.3) ne répondent pas aussi bien que les sujets immunocompétents. Par conséquent, certains de ces patients peuvent contracter la rougeole, les oreillons ou la rubéole en cas de contact, malgré l'administration appropriée du vaccin. Ces patients doivent être attentivement surveillés, afin de détecter tout signe de rougeole, oreillons et rubéole.

La vaccination par M-M-R II peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Transmission

De faibles quantités du virus vivant atténué de la rubéole sont excrétées par le nez ou la gorge 7 à 28 jours après la vaccination chez la majorité des sujets vaccinés réceptifs. La transmission de ce virus à des personnes réceptives en contact avec des sujets vaccinés n'a pas été formellement démontrée. En conséquence, la transmission par contact proche, bien que reconnue comme théoriquement possible, n'est pas considérée comme un risque significatif. Cependant, la transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel a été documentée sans que la maladie ne se manifeste (voir rubrique 4.6).

Aucun cas de transmission du virus rougeoleux de la souche Edmonston Enders plus atténuée ou du virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn de sujets vaccinés à des sujets réceptifs n'a été rapporté.

Interférence avec des analyses biologiques : voir rubrique 4.5.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactionsImmunoglobulines

Ne pas administrer d'immunoglobulines (Ig) de façon concomitante avec M-M-R II.

L'administration concomitante d'immunoglobulines avec M-M-R II peut interférer avec la réponse immunitaire attendue. La vaccination doit être différée d'au moins 3 mois après une transfusion sanguine ou plasmatisque, ou l'administration d'immunoglobulines sériques humaines.

L'administration de produits sanguins contenant des anticorps contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole, y compris les préparations d'immunoglobulines, doit être évitée dans le mois qui suit l'administration d'une dose de M-M-R II, à moins que cela ne soit considéré comme indispensable.

Analyses biologiques

Il a été observé que les vaccins vivants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole administrés individuellement peuvent conduire à une baisse temporaire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Aussi, si un test tuberculinique doit être pratiqué, il doit être fait soit à une date quelconque avant la vaccination, soit simultanément, soit 4 à 6 semaines après la vaccination avec M-M-R II.

Administration concomitante avec d'autres vaccins M-M-R II peut être co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué.

Des données cliniques publiées sont en faveur de l'administration concomitante de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, États-Unis (ci-après MSD) avec d'autres vaccins de l'enfance, incluant DTPCa (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire) ou DTPCe (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche à germes entiers), IPV (ou OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* type b associé au vaccin de l'hépatite B) et VAR (varicelle).

Sur la base d'études cliniques réalisées avec un vaccin quadrivalent contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle et avec la précédente formulation du vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD, M-M-R II peut être co-administré avec un vaccin contre l'hépatite A. Dans ces études cliniques, il a été démontré que les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées et que le profil de sécurité d'emploi global des vaccins administrés était similaire.

Puisqu'il a été démontré que M M R II avait un profil de sécurité d'emploi et d'immunogénicité similaire à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD, l'expérience acquise avec ce vaccin peut être prise en compte.

Des sites d'injection différents doivent être utilisés pour l'administration du M M R II ou à un mois d'intervalle d'autres vaccins à virus vivant.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas être vaccinées avec M-M-R II.

Aucune étude n'a été menée avec M-M-R II chez la femme enceinte.

Lors d'un examen de plus de 3 500 femmes réceptives, qui étaient sans le savoir en début de grossesse lors de l'administration d'un vaccin contre la rubéole, aucun cas de syndrome de rubéole congénitale n'a été signalé. La surveillance après commercialisation a identifié un syndrome de rubéole congénitale associé à une souche vaccinale contre la rubéole après une vaccination par inadvertance d'une femme enceinte avec un vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Aucun effet délétère sur le fœtus n'a été documenté après l'administration chez la femme enceinte de vaccins contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole.

La vaccination par inadvertance de femmes enceintes n'ayant pas connaissance de leur grossesse, avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

Allaitement

Des études ont montré que les femmes qui allaitent et qui sont vaccinées avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole, peuvent excréter le virus dans le lait et le transmettre à leur enfant. Aucun enfant dont la sérologie montrait une infection par la rubéole n'a présenté de maladie symptomatique. On ne sait pas si le virus vaccinal de la rougeole ou des oreillons est excrété dans le lait maternel. Aussi, une attention particulière est recommandée quand M-M-R II est administré à une femme qui allaite.

Fertilité

M-M-R II n'a pas été évalué dans le cadre d'études de fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été conduite sur les effets du vaccin sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. M-M-R II ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au cours des essais cliniques, M-M-R II a été administré à 1 965 enfants (voir rubrique 5.1) et le profil de sécurité d'emploi général était comparable à celui de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD.

Au cours d'un essai clinique, 752 enfants ont reçu M-M-R II soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée. Le profil de sécurité d'emploi général du vaccin administré par l'une ou l'autre des deux voies d'administration était comparable, bien que les réactions aux sites d'injection aient été moins fréquentes dans le groupe IM (15,8 %) par rapport au groupe SC (25,8 %).

Tous les effets indésirables ont été évalués chez 1 940 enfants. Parmi ces enfants, les effets indésirables liés au vaccin, résumés dans la rubrique b, ont été observés chez des sujets suite à la vaccination avec M-M-R II (excluant les rapports isolés avec une fréquence < 0,2 %).

Comparée à la première dose, une seconde dose de M-M-R II n'est pas associée à une augmentation de l'incidence et de la gravité des symptômes cliniques, y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité.

Par ailleurs, d'autres effets indésirables rapportés après la commercialisation de M-M-R II et/ou au cours d'essais cliniques et suite à la commercialisation des précédentes formulations des vaccins monovalents ou combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqués par MSD sont disponibles et sont résumés dans la rubrique b, sans notion de causalité ou de fréquence. La fréquence de ces événements indésirables est qualifiée d'« indéterminée » quand elle ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Ces données ont été recueillies sur la base de plus de 400 millions de doses distribuées à travers le monde.

Les effets « indésirables » les plus fréquents rapportés avec l'utilisation de M-M-R II étaient : fièvre (38,5 °C ou plus), réactions au site d'injection incluant douleur, gonflement et érythème.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par catégories de fréquence en utilisant la convention suivante : [Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

Effets indésirables	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	
Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures ou infection virale	Peu fréquent
Méningite aseptique [†] , rougeole atypique, épидидymite, orchite, otite moyenne, parotidite, rhinite, panencéphalite subaiguë sclérosante [†]	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Lymphadénopathie régionale, thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Réaction anaphylactoïde, anaphylaxie et phénomènes liés tels qu'œdème angioneurotique, œdème facial et œdème périphérique	Fréquence indéterminée
<i>Affections psychiatriques</i>	
Pleurs	Peu fréquent
Irritabilité	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	

Convulsions ou crises convulsives apyrétiques, ataxie, sensations vertigineuses, encéphalite†, encéphalopathie†, convulsion fébrile (chez l'enfant), syndrome de Guillain-Barré, céphalées, encéphalite post-rougeoleuse à inclusion (voir rubrique 4.3), paralysie oculaire, névrite optique, paresthésie, polynévrite, polyneuropathie, névrite rétrobulbaire, syncope	Fréquence indéterminée
<i>Affections oculaires</i>	
Conjonctivite, rétinite	Fréquence indéterminée
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Surdité nerveuse	Fréquence indéterminée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Rhinorrhée	Peu fréquent
Spasme bronchique, toux, pneumonie, pneumopathie (voir rubrique 4.3), mal de gorge	Fréquence indéterminée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Diarrhée ou vomissements	Peu fréquent
Nausées	Fréquence indéterminée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Éruption cutanée morbilliforme ou autre éruption cutanée	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Panniculite, prurit, purpura, induration de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, granulome cutané (associé au virus de la rubéole dérivé du vaccin)	Fréquence indéterminée
<i>Affections musculo-squelettiques, systémiques et affections osseuses</i>	
Arthrite† et/ou arthralgie† (habituellement transitoires et rarement chroniques), myalgie	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fièvre (38,5 °C ou plus), érythème au site d'injection, douleur au site d'injection et gonflement au site d'injection	Très fréquent
Ecchymose au site d'injection	Fréquent
Éruption cutanée au site d'injection	Peu fréquent
Brûlure et/ou sensation de piqûre de courte durée au site d'injection, malaise, papillite, œdème périphérique, gonflement, sensibilité, vésicules au site d'injection, papules et érythème au site d'injection	Fréquence indéterminée
<i>Affections vasculaires</i>	
Vascularite	Fréquence indéterminée

† Voir rubrique c

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Méningite aseptique

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés suite à la vaccination rougeole, oreillons et rubéole. Bien qu'une relation de causalité entre d'autres souches vaccinales oreillons et la méningite aseptique ait été démontrée, il n'y a aucune preuve d'un lien entre la souche vaccinale oreillons Jeryl Lynn et la méningite aseptique.

Encéphalite et encéphalopathie

Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie inflammatoire et de décès comme une conséquence directe d'une infection disséminée par le virus rougeoleux vaccinal ont été rapportés (voir rubrique 4.3) ; des cas d'infection disséminée par le virus vaccinal des oreillons et de la rubéole ont également été rapportés.

Panencéphalite subaiguë sclérosante

Il n'existe pas de preuve que le vaccin contre la rougeole puisse induire une panencéphalite subaiguë sclérosante (PESS). Des cas de PESS ont été rapportés chez des enfants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par la rougeole de type sauvage mais avaient reçu le vaccin contre la rougeole. Parmi ces cas, certains seraient la conséquence de rougeoles non diagnostiquées durant la première année de vie ou éventuellement de la vaccination contre la rougeole. Les résultats d'une étude cas-contrôle rétrospective conduite par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis suggèrent que l'effet global du vaccin contre la rougeole a été de protéger contre la PESS en prévenant la rougeole et le risque inhérent de PESS.

Arthralgie et/ou arthrite

Arthralgies et/ou arthrite (habituellement transitoires et rarement chroniques) et polynévrite sont des caractéristiques d'une rubéole à virus sauvage et peuvent varier en fréquence et en gravité selon l'âge et le sexe. Elles sont plus importantes chez les femmes adultes et moins importantes chez les enfants prépubères. Chez les enfants, après vaccination, les réactions touchant les articulations sont généralement peu fréquentes (0 à 3 %) et de courte durée. Chez les femmes, l'incidence de l'arthrite et de l'arthralgie est généralement plus élevée que celle constatée chez les enfants (12 à 20%), et les réactions tendent à être plus marquées et de plus longue durée. Les symptômes peuvent persister quelques mois, voire, dans de rares cas, quelques années. Chez les adolescentes, l'incidence des réactions semble être intermédiaire entre ce qui est constaté chez les enfants et ce qui est constaté chez les femmes adultes. Même chez les femmes plus âgées (35 à 45 ans), ces réactions sont généralement bien tolérées et interfèrent rarement avec les activités normales.

Arthrite chronique

L'arthrite chronique a été associée à la rubéole à virus sauvage et a été reliée à la persistance du virus et/ou d'un antigène viral isolé à partir des tissus corporels. Les sujets vaccinés ont rarement développé des symptômes articulaires chroniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9. Surdosage

L'administration d'une dose supérieure à celle recommandée de M-M-R II a été rarement rapportée et le profil des effets indésirables était comparable à celui observé avec la dose recommandée de M-M-R II.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin viral, Code ATC : J07BD52

Évaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique

Une étude comparative menée chez 1 279 sujets ayant reçu le vaccin M-M-R II ou la formulation précédente (fabriqué avec de l'albumine sérique humaine) du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué MSD a démontré une immunogénicité et une sécurité d'emploi similaires entre les 2 produits.

Des études cliniques menées auprès de 284 enfants séronégatifs vis-à-vis des trois virus et âgés de 11 mois à 7 ans, ont démontré que la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD est hautement immunogène et généralement bien tolérée. Dans le cadre de ces études, une seule injection du vaccin a induit la formation d'anticorps anti-hémagglutinine rougeoleux chez 95 % des sujets réceptifs, d'anticorps neutralisants le virus des oreillons chez 96 % des sujets réceptifs et d'anticorps anti-hémagglutinine rubéoleux chez 99 % des sujets réceptifs.

Évaluation de l'immunogénicité chez les enfants âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose

Une étude clinique a été conduite avec un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par MSD, administré selon un schéma en 2 doses, les doses étant administrées à 3 mois d'intervalle, chez 1 620 sujets en bonne santé âgés de 9 à 12 mois au moment de la première dose. Le profil de sécurité d'emploi après la 1^{re} et la 2^e dose était généralement comparable pour toutes les cohortes d'âge.

Dans l'ensemble d'analyse complet (sujets vaccinés indépendamment de leur titre initial d'anticorps), des taux de séroprotection élevés > 99 % ont été mis en évidence pour les oreillons et la rubéole après l'administration de la deuxième dose, indépendamment de l'âge du sujet vacciné au moment de la première dose. Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 98,1 % quand la première dose était administrée à 11 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non-infériorité atteint). Après 2 doses, les taux de séroprotection contre la rougeole étaient de 94,6 % quand la première dose était administrée à 9 mois et de 98,9 % lorsqu'elle l'était à 12 mois (objectif de l'étude de non-infériorité non atteint).

Les taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole pour l'ensemble d'analyse complet sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de séroprotection contre la rougeole, les oreillons et la rubéole 6 semaines après la 1^{re} dose et 6 semaines après la 2^e dose d'un vaccin quadrivalent rougeole, oreillons, rubéole et varicelle fabriqué par MSD – Ensemble d'analyse complet.

Valence (niveau de séroprotec- tion)	Moment	1 ^{re} dose à 9 mois / 2 ^e dose à 12 mois N = 527	1 ^{re} dose à 11 mois / 2 ^e dose à 14 mois N = 480	1 ^{re} dose à 12 mois / 2 ^e dose à 15 mois N = 466
		Taux de séroprotection [IC à 95 %]	Taux de séroprotection [IC à 95 %]	Taux de séroprotection [IC à 95 %]
Rougeole (titre ≥ 255 mUI/ ml)	Après 1 ^{re} dose	72,3 % [68,2 ; 76,1]	87,6 % [84,2 ; 90,4]	90,6 % [87,6 ; 93,1]
	Après 2 ^e dose	94,6 % [92,3 ; 96,4]	98,1 % [96,4 ; 99,1]	98,9 % [97,5 ; 99,6]
Oreillons	Après 1 ^{re} dose	96,4 % [94,4 ; 97,8]	98,7 % [97,3 ; 99,5]	98,5 % [96,9 ; 99,4]

(titre ≥ 10 unités d'Ac ELISA/ml)	Après 2^e dose	99,2 % [98,0 ; 99,8]	99,6 % [98,5 ; 99,9]	99,3 % [98,1 ; 99,9]
Rubéole (titre ≥ 10 UI/ml)	Après 1^{re} dose	97,3 % [95,5 % ; 98,5 %]	98,7 % [97,3 ; 99,5]	97,8 % [96,0 ; 98,9 %]
	Après 2^e dose	99,4 % [98,3 ; 99,9]	99,4 % [98,1 ; 99,9]	99,6 % [98,4 ; 99,9]

Les moyennes géométriques des titres (MGT) après la 2^e dose contre les oreillons et la rubéole étaient comparables entre toutes les classes d'âge, tandis que les MGT contre la rougeole étaient inférieures chez les sujets ayant reçu la première dose à l'âge de 9 mois comparativement aux sujets ayant reçu la première dose à l'âge de 11 ou 12 mois.

Une étude comparative menée chez 752 sujets ayant reçu M-M-R II soit par voie intramusculaire soit par voie sous-cutanée a montré un profil d'immunogénicité similaire entre les deux voies d'administration.

L'efficacité des composants de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD a été établie dans une série d'essais contrôlés en double aveugle, qui ont démontré un haut degré d'efficacité protectrice apportée par les composants individuels du vaccin. Ces études ont également établi que la séroconversion induite par la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole correspondait à la protection conférée contre ces maladies.

Vaccination après exposition

La vaccination des personnes exposées à la souche sauvage de la rougeole peut conférer une protection si le vaccin est administré dans les 72 heures suivant l'exposition. Toutefois, si le vaccin est administré quelques jours avant l'exposition, une protection substantielle peut être apportée. Il n'y a pas de preuve concluante indiquant que la vaccination de sujets récemment exposés à la souche sauvage des oreillons ou de la rubéole induise une protection.

Efficacité

Plus de 400 millions de doses de la précédente formulation du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqué par MSD ont été distribués dans le monde (de 1978 à 2003). L'utilisation répandue d'un schéma de vaccination à deux doses aux États-Unis et dans des pays tels que la Finlande et la Suède a conduit à une réduction de plus de 99 % de l'incidence de chacune des trois maladies ciblées.

Adolescentes et femmes, non enceintes

La vaccination avec le vaccin contenant le virus vivant atténué de la rubéole des adolescentes non enceintes et des femmes en âge de procréer non enceintes et réceptives est indiquée si certaines précautions sont prises (voir rubriques 4.4 et 4.6). La vaccination des femmes post-pubères réceptives confère une protection individuelle contre une possible infection par le virus de la rubéole pendant la grossesse, prévenant ainsi une infection du fœtus et des anomalies congénitales associées à la rubéole.

Les sujets âgés de plus de 9 mois non vaccinés au préalable en contact avec des femmes enceintes réceptives doivent recevoir un vaccin contenant le virus vivant atténué de la rubéole (tel que M-M-R II ou un vaccin monovalent contre la rubéole) afin de réduire le risque d'exposition de la femme enceinte.

Sujets probablement réceptifs aux oreillons et à la rubéole

Il est préférable d'administrer M-M-R II aux sujets probablement réceptifs aux oreillons ou à la rubéole. Les sujets ayant besoin d'une vaccination contre la rougeole peuvent recevoir M-M-R II, quel que soit leur statut immunitaire concernant les oreillons ou la rubéole, si un vaccin monovalent contre la rougeole n'est pas immédiatement disponible.

Administration concomitante

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif (protocole V114-029), 1 720 nourrissons en bonne santé ont été randomisés pour recevoir Vaxneuvance (un vaccin pneumococcique conjugué (VPC) 15-valent) ou un VPC 13-valent. Les nourrissons ont également reçu d'autres vaccins pédiatriques standards, dont M-M-R II, qui a été co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué entre l'âge de 12 et 15 mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique n'a été menée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**Poudre

Sorbitol

Phosphate de sodium, monobasique

Phosphate de sodium, dibasique

Phosphate de potassium, monobasique

Phosphate de potassium, dibasique

Saccharose

Gélatine hydrolysée (porcine)

Milieu 199 avec sels de Hanks

Milieu minimum essentiel Eagle (MEM)

L-glutamate monosodique

Néomycine

Rouge de phénol

Bicarbonate de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité a été démontrée pendant 8 heures quand le vaccin est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

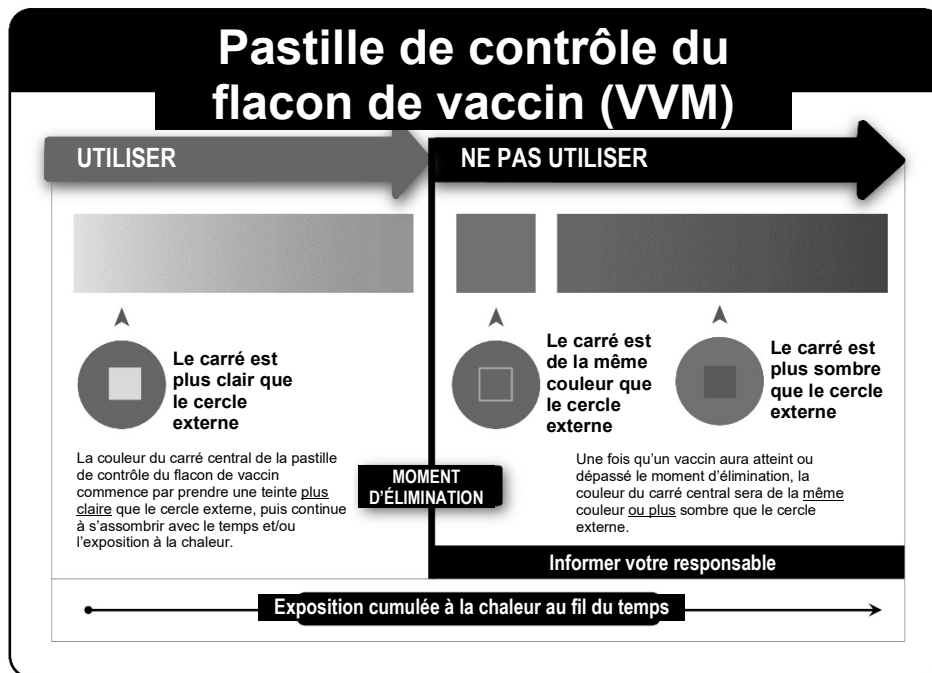
Conserver le flacon de poudre dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour connaître les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

M-M-R II est fourni sous forme de boîte de 10 flacons à dose unique de vaccin lyophilisé et de boîte de 10 flacons de diluant.

Figure 1 Pastille de contrôle du flacon de vaccin



Les pastilles de contrôle du flacon de vaccin (Vaccine Vial Monitors, VVM) se situent sur le capuchon du flacon de M-M-R II fabriqué par Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, États-Unis. Le point de couleur qui apparaît sur l'étiquette du flacon est un VVM. Il s'agit d'un point sensible à la température au fil du temps, qui indique la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Il avertit l'utilisateur si l'exposition à la chaleur a potentiellement dégradé le vaccin au-delà des limites acceptables.

L'interprétation du VVM est simple. Observez le carré central. Sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle du cercle, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré central est identique à celle du cercle ou plus foncée que celui-ci, le flacon doit être éliminé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour reconstituer le vaccin, utiliser le solvant fourni. Le solvant est un liquide clair et incolore. Avant d'être mélangée avec le solvant, la poudre du vaccin est un agglomérat jaune pâle, compact et cristallin. Une fois complètement reconstitué, le vaccin est un liquide jaune clair.

Il est important d'utiliser une seringue et une aiguille stériles à usage unique pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'un sujet à un autre.

Instructions pour la reconstitution

Prélever la totalité du contenu du flacon de solvant avec une seringue à utiliser pour la reconstitution et l'injection. Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre. Agiter

doucement afin de bien mélanger. Le vaccin reconstitué ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont observées ou si l'aspect du solvant, de la poudre ou du vaccin reconstitué diffère de ce qui est décrit ci-dessus.

Prélever la totalité du contenu du flacon de vaccin reconstitué avec la même seringue et injecter la totalité du volume.

Si deux aiguilles sont fournies : utiliser une aiguille pour reconstituer le vaccin et l'autre pour son administration à la personne à vacciner.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

M-M-R® II

(VACINA VIVA CONTRA O VÍRUS DO SARAMPO, PAPEIRA E RUBÉOLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

M-M-R II pó e veículo para suspensão injetável
Vacina (viva) contra o sarampo, papeira e rubéola

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Vírus do sarampo¹ estirpe Enders' Edmonston (vivo, atenuado) não inferior a 1×10^3 TCID₅₀*
Vírus da papeira¹ estirpe Jeryl Lynn (Nível B) (vivo, atenuado) não inferior a 12.5×10^3 TCID₅₀*
Vírus da rubéola² estirpe Wistar RA 27/3 (vivo, atenuado) não inferior a 1×10^3 TCID₅₀*

* dose infecciosa para 50% da cultura tecidual

¹ produzido em células embrionárias de pinto.

² produzido em fibroblastos pulmonares diploides humanos WI-38.

A vacina pode conter vestígios de albumina humana recombinante (rHA).
Esta vacina contém quantidades vestigiais de neomicina. Ver secção 4.3.

Excipientes com efeito conhecido:

A vacina contém 14,5 miligramas de sorbitol. Ver secção 4.4.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável (pós para injeção).

Antes da reconstituição, o pó apresenta-se sob a forma de um aglomerado cristalino, compacto, ligeiramente amarelado e o veículo é um líquido incolor e límpido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

A M-M-R II está indicada na vacinação simultânea contra o sarampo, a papeira e a rubéola em indivíduos a partir dos 12 meses de idade (ver secção 4.2).

Em circunstâncias especiais, a M-M-R II pode ser administrada a lactentes a partir dos 9 meses de idade (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Para utilização em surtos de sarampo, na vacinação pós-exposição ou para utilização em indivíduos com mais de 9 meses de idade que não tenham sido previamente vacinados e que estão em contacto com mulheres grávidas suscetíveis e em pessoas com provável suscetibilidade à papeira e à rubéola, ver secção 5.1.

A M-M-R II deve ser usada com base nas recomendações oficiais.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos com 12 ou mais meses de idade:

Os indivíduos com 12 ou mais meses de idade devem receber uma dose numa data selecionada. Poderá ser administrada uma segunda dose pelo menos 4 semanas após a primeira dose, em conformidade com a recomendação oficial. A segunda dose destina-se a indivíduos que, por qualquer motivo, não responderam à primeira dose.

Lactentes entre os 9 e os 12 meses de idade:

Os dados de imunogenicidade e de segurança mostram que a M-M-R II pode ser administrada a lactentes entre os 9 e os 12 meses de idade, de acordo com as recomendações oficiais, ou quando é considerado necessário obter uma proteção mais precoce (ex.: creches, situações de surtos, ou viagem para uma região com elevada prevalência de sarampo). Estes lactentes devem ser revacinados entre os 12 e os 15 meses de idade. Deve ser considerada uma dose adicional de uma vacina contra o sarampo, de acordo com as recomendações oficiais (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes com menos de 9 meses de idade:

Não estão atualmente disponíveis dados relativos à eficácia e segurança da M-M-R II para utilização em lactentes com menos de 9 meses de idade.

Modo de administração

A vacina deve ser injetada por via intramuscular (IM) ou por via subcutânea (SC).

Os locais de injeção preferenciais são a zona antero-lateral da coxa nas crianças mais jovens e a região deltoide nas crianças mais velhas, adolescentes e adultos.

A vacina deverá ser administrada por via subcutânea nos doentes com trombocitopenia ou com algum problema de coagulação.

Para precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento e para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

NÃO INJETAR POR VIA INTRAVASCULAR.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer vacina contra o sarampo, papeira ou rubéola ou a qualquer um dos excipientes, incluindo a neomicina (ver secções 2, 4.4 e 6.1).

Gravidez. A gravidez deve ainda ser evitada no mês seguinte à vacinação (ver secção 4.6).

A vacinação deve ser adiada durante qualquer patologia com febre > 38,5°C.

Tuberculose ativa não tratada. As crianças submetidas a tratamento para a tuberculose não apresentaram uma exacerbação da doença quando imunizadas com a vacina viva contra o sarampo. Não existem estudos descritos até à data sobre o efeito das vacinas virais contra o sarampo em crianças com tuberculose não tratada.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem os sistemas hematopoiético e linfático.

Terapêutica imunossupressora atual (incluindo doses elevadas de corticosteroides). A M-M-R II não está contraindicada em indivíduos medicados com corticosteroides tópicos ou doses baixas de corticosteroides administrados por via parentérica (ex. para a profilaxia da asma ou como terapêutica de substituição).

Imunodeficiência humoral ou celular grave (primária ou adquirida), por ex: imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinémia e SIDA ou infecção por VIH sintomática, ou uma percentagem de linfócitos T CD4+ específicos da idade, em crianças com menos de 12 meses: CD4+ < 25%; crianças entre os 12-35 meses: CD4+ < 20%; crianças entre 36-59 meses: CD4+ < 15% (ver secção 4.4).

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos inadvertidamente vacinados com a vacina contra o sarampo, tem sido referida a ocorrência de encefalite de corpos de inclusão do sarampo, pneumonite e desfecho fatal como uma consequência direta da disseminação da infecção do vírus da vacina contra o sarampo.

Antecedentes familiares de imunodeficiência congénita ou hereditária, exceto nos casos em que se encontra demonstrada a competência imunitária do potencial recetor da vacina.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como para todas as vacinas injetáveis, deverá estar prontamente à disposição tratamento médico adequado no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina (ver secção 4.8).

Os adultos e adolescentes com antecedentes de alergias podem potencialmente ter um risco acrescido de reação anafilática ou anafilactoide. Após a administração, recomenda-se uma monitorização cuidada dos sinais precoces destas reações.

Dado que a vacina viva contra o sarampo e a vacina viva contra a papeira são produzidas em culturas de células embrionárias de pinto, as pessoas com antecedentes de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras reações imediatas (ex., urticária, edema orofaríngeo, dificuldades respiratórias, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos, podem apresentar um risco aumentado de reações de hipersensibilidade de tipo imediato. A potencial relação risco-benefício deverá ser cuidadosamente avaliada antes de se considerar a vacinação em tais casos.

Deverão tomar-se precauções na administração da M-M-R II a pessoas com antecedentes individuais ou familiares de convulsões ou antecedentes de lesões cerebrais. O médico deverá estar alerta para o caso de ocorrer um aumento da temperatura após a vacinação (ver secção 4.8).

Os lactentes dos 9 aos 12 meses de idade vacinados com uma vacina contra o sarampo durante os surtos de sarampo, ou por outras razões, podem não ter resposta à vacina devido à presença de anticorpos de origem materna em circulação e/ou à imaturidade do sistema imunitário (ver secções 4.2 e 5.1).

Esta vacina contém 14,5 mg de sorbitol como excipiente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar esta vacina.

Trombocitopenia

Esta vacina deve ser administrada por via subcutânea a indivíduos com trombocitopenia ou com algum problema de coagulação, pois poderá ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular nestes indivíduos. Os indivíduos com trombocitopenia podem desenvolver uma trombocitopenia mais grave após a vacinação. Adicionalmente, os indivíduos que apresentam trombocitopenia após a primeira dose da M-M-II (ou das suas vacinas componentes), podem desenvolver trombocitopenia com doses repetidas. O estado serológico pode ser avaliado para determinar se são ou não necessárias doses adicionais da vacina. Nestes casos, a potencial relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada antes de se considerar a vacinação (ver secção 4.8).

Outros

A vacinação pode ser considerada em doentes com determinadas deficiências imunes, em que os benefícios superem os riscos (ex: doentes VIH assintomáticos, deficiências de subclasses de IgG, neutropenia congénita, doença granulomatosa crónica e doenças de deficiência do complemento).

Os doentes imunocomprometidos que não tenham nenhuma contraindicação para esta vacinação (ver secção 4.3) podem não responder tão bem como os doentes imunocompetentes; por este motivo, alguns destes doentes poderão adquirir sarampo, papeira ou rubéola em caso de contacto, apesar da administração apropriada da vacina. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de sarampo, parotidite e rubéola.

A vacinação com M-M-R II poderá não resultar na proteção de todos os indivíduos vacinados.

Transmissão

Tem ocorrido excreção de pequenas quantidades do vírus da rubéola vivo, atenuado, através do nariz ou da garganta na maioria dos indivíduos suscetíveis, 7 a 28 dias após a vacinação. Não existem provas que indiquem que este vírus seja transmitido a pessoas suscetíveis que estão em contacto com os indivíduos vacinados. Consequentemente, a transmissão através de um estreito contacto pessoal, embora aceite como uma possibilidade teórica, não é considerado como um risco significativo; contudo, tem sido documentada a transmissão do vírus da rubéola da vacina a recém-nascidos através do leite materno, sem qualquer evidência de patologia clínica (ver secção 4.6).

Não existem relatórios de transmissão da estirpe Enders' Edmonston mais atenuada do vírus do sarampo ou da estirpe Jeryl Lynn do vírus da papeira dos indivíduos vacinados para contactos suscetíveis.

Interferência com exames laboratoriais: ver secção 4.5.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Imunoglobulina

Não deverá administrar-se uma imunoglobulina (Ig) concomitantemente com a M-M-R II.

A administração de imunoglobulinas concomitantemente com a M-M-R II pode interferir com a resposta imunitária esperada. A vacinação deverá ser adiada por pelo menos 3 meses após transfusões de sangue ou plasma, ou a administração de imunoglobulinas séricas humanas.

A administração de produtos derivados do sangue contendo anticorpos contra o sarampo, a papeira ou a rubéola, incluindo preparações de imunoglobulinas, devem ser evitadas no espaço de 1 mês após a dose da M-M-R II, a menos que tal seja considerado essencial.

Exames laboratoriais

Tem sido referido que as vacinas vivas atenuadas contra o sarampo, papeira e rubéola administradas individualmente podem resultar numa depressão temporária do teste dérmico de sensibilidade à tuberculina. Assim, se for necessário efetuar o teste da tuberculina, este deverá ser realizado em qualquer momento antes, em simultâneo com, ou pelo menos 4 a 6 semanas após a vacinação com a M-M-R II.

Administração concomitante com outras vacinas

A M-M-R II pode ser administrada concomitantemente com uma vacina pneumocócica conjugada.

Ensaio clínicos publicados dão suporte à administração concomitante da formulação anterior da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, EUA (doravante denominada MSD), com outras vacinações da infância, incluindo a DTaP (ou DTwP), IPV (ou OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* do tipo b), HibHBV (*Haemophilus influenzae* do tipo b com a vacina contra a Hepatite B) e VAR (varicela).

Com base em ensaios clínicos com a vacina tetravalente contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela e com a formulação anterior da vacina combinada contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD, a M-M-R II pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra a hepatite A.

Nestes ensaios clínicos, foi demonstrado que as respostas imunitárias não foram afetadas e que os perfis globais de segurança das vacinas administradas foram semelhantes.

Dado que a M-M-R II revelou possuir perfis de segurança e imunogenicidade semelhantes aos da formulação anterior da vacina combinada contra o sarampo, caxumba e rubéola fabricada pela MSD, poderá ser considerada a experiência existente com esta vacina.

A M-M-R II deve ser administrada, se concomitantemente, em diferentes locais de injeção ou um mês antes ou após a administração de outras vacinas virais vivas.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Mulheres grávidas não devem ser vacinadas com a M-M-R II.

Não foram realizados estudos com a M-M-R II em mulheres grávidas.

Numa avaliação de mais de 3500 mulheres suscetíveis que estavam no início da gravidez sem o saberem, quando foram vacinadas com vacina contendo rubéola, não foram notificados casos de síndrome de rubéola congénita. A vigilância subsequente durante a comercialização identificou síndrome de rubéola congénita associado a uma estirpe da vacina contra a rubéola após a vacinação inadvertida de uma mulher grávida com uma vacina contra o sarampo, a papeira ou a rubéola.

Não foram documentadas lesões fetais aquando da administração de vacinas contra o sarampo ou papeira a mulheres grávidas.

A vacinação inadvertida de mulheres grávidas que não sabiam estar grávidas, com vacinas contendo sarampo, papeira ou rubéola não deverá ser uma razão para interromper a gravidez.

A gravidez deve ser evitada por 1 mês após a vacinação. As mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a adiar a gravidez durante este período.

Amamentação

Os estudos revelaram que as mulheres que amamentam e que são vacinadas após o parto com vacinas vivas atenuadas contra a rubéola, podem secretar o vírus no leite materno e transmiti-lo para os recém-nascidos que estão a ser amamentados. Dos recém-nascidos com evidência serológica da infeção da rubéola, nenhum apresentou sintomas da doença. Não se sabe se os vírus da vacina contra o sarampo ou a papeira são secretados no leite materno. Deste modo, devem tomar-se precauções quando se considera a administração da M-M-R II a mulheres durante o aleitamento.

Fertilidade

A M-M-R II não foi avaliada em estudos de fertilidade.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. É expectável que os efeitos da M-M-R II sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, a M-M-R II foi administrada a 1965 crianças (ver secção 5.1) e o perfil geral de segurança foi comparável ao da formulação anterior da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD.

Num ensaio clínico, 752 crianças receberam a M-M-R II por via intramuscular ou por via subcutânea. O perfil geral de segurança de ambas as vias de administração foi comparável, apesar das reações no local de injeção terem sido menos frequentes no grupo IM (15,8%) comparado com o grupo SC (25,8%).

Todas as reações adversas foram avaliadas em 1940 crianças. Nestas crianças, após a vacinação com a M-M-R II, foram observadas as reações adversas relacionadas com a vacina, resumidas na secção b (excluindo comunicações isoladas com uma frequência < 0,2%).

Em comparação com a primeira dose, uma segunda dose da M-M-R II não está associada a um aumento de incidência e gravidade dos sintomas clínicos, incluindo os sugestivos de reação de hipersensibilidade.

Adicionalmente, estão disponíveis e são resumidas na secção b outras reações adversas notificadas durante a comercialização da M-M-R II e/ou ensaios clínicos e comercialização de formulações anteriores das vacinas monovalentes ou combinadas contra o sarampo, papeira e rubéola, fabricadas pela MSD independentemente da causalidade ou frequência. A frequência destas reações adversas é qualificada como “desconhecido” uma vez que não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis. Estes dados foram apresentados com base em mais de 400 milhões de doses distribuídas a nível mundial.

As reações “adversas” notificadas mais frequentemente com a utilização da M-M-R II foram: febre (38,5°C ou mais elevada); reações no local de injeção incluindo dor, tumefação e eritema.

b. Resumo das reações adversas em forma tabelar

As reações adversas encontram-se listadas sob títulos de frequência utilizando a seguinte convenção: [Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)]

Reações adversas	Frequência
<i>Infeções e infestações</i>	
Nasofaringite, Infecção do trato respiratório superior ou infecção viral	Pouco frequentes
Meningite asséptica [†] , Sarampo atípico, Epididimite, Orquite, Otite média, Parotidite, Rinite, Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) [†]	Desconhecido
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Linfadenopatia regional, Trombocitopenia	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Reação anafilactoide, Anafilaxia e fenómenos relacionados como Edema angioneurótico, Edema facial e Edema periférico	Desconhecido
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Choro	Pouco frequentes
Irritabilidade	Desconhecido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Convulsões ou crises afebris, Ataxia, Tonturas, Encefalite [†] , Encefalopatia [†] , Convulsão febril (em crianças), Síndrome de Guillain-Barré, Cefaleias, Encefalite de corpos de inclusão do sarampo (MIBE) (ver secção 4.3), Paralisias oculares, Neurite ótica, Parestesia, Polineurite, Polineuropatia, Neurite retrobulbar, Síncope	Desconhecido
<i>Afeções oculares</i>	
Conjuntivite, Retinite	Desconhecido

<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
Surdez neurossensorial	Desconhecido
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Rinorreia	Pouco frequentes
Broncospasmo, Tosse, Pneumonia, Pneumonite (ver secção 4.3), Dor de garganta	Desconhecido
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Diarreia ou vômitos	Pouco frequentes
Náuseas	Desconhecido
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Erupção cutânea morbiliforme ou outra erupção cutânea	Frequentes
Urticária	Pouco frequentes
Paniculite, Prurido, Púrpura, Induração da pele, Síndrome de Stevens-Johnson, Granuloma cutâneo (associado ao vírus da rubéola derivado da vacina)	Desconhecido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Artrite [†] e/ou Artralgia [†] geralmente transitórias e raramente crônicas), Mialgia	Desconhecido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Febre (38,5°C ou mais elevada), Eritema no local de injeção, Dor no local de injeção, Tumefação no local de injeção	Muito frequentes
Equimose no local da injeção	Frequentes
Erupção cutânea no local da injeção	Pouco frequentes
Sensação de queimadura e/ou picada de curta duração no local de administração, Mal-estar geral, Papilite, Edema periférico, Tumefação, Hiperestesia, Vesículas no local de injeção, Mácula e Pápula no local de injeção	Desconhecido
<i>Vasculopatias</i>	
Vasculite	Desconhecido

[†] ver secção c

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Meningite assética

Têm sido notificados casos de meningite assética após a vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola. Embora tenha sido demonstrada uma relação causal entre outras estirpes da vacina contra a papeira e meningite assética, não existe evidência que ligue a vacina contra a papeira Jeryl Lynn à meningite assética.

Encefalite e Encefalopatia

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos vacinados, inadvertidamente com uma vacina contra o sarampo, foram notificados casos de encefalite de corpos de inclusão do sarampo, pneumonite e desfecho fatal como consequência direta da disseminação da infecção do vírus da vacina contra o sarampo (ver secção 4.3).

Panencefalite esclerosante subaguda

Não existe evidência de que as vacinas contra o sarampo possam causar pan-encefalite esclerosante subaguda (SSPE). Têm sido notificados casos de SSPE em crianças sem antecedentes de infecção do sarampo de tipo selvagem, mas que receberam a vacina contra o sarampo. Alguns destes casos podem

ter resultado de sarampo não reconhecido no primeiro ano de vida ou possivelmente da vacinação contra o sarampo. Os resultados de um estudo retrospectivo, de caso-controlo, realizado pela US *Centers for Disease Control and Prevention*, sugerem que o efeito global da vacina contra o sarampo tem sido de proteção contra SSPE através da prevenção do sarampo com o seu risco inerente de SSPE.

Artralgia e/ou artrite

A artralgia e/ou artrite (geralmente transitórias e raramente crónicas) e a polineurite são características da infeção da rubéola de tipo selvagem e variam em termos de frequência e de gravidade com a idade e o sexo, sendo mais frequentes e intensas nas mulheres adultas e menos pronunciadas nas crianças na pré-puberdade. Após a vacinação nas crianças, os efeitos nas articulações são geralmente pouco frequentes (0-3%) e de curta duração. Nas mulheres, as taxas de incidência da artrite e artralgia são geralmente mais elevadas do que as observadas em crianças (12-20%) e as reações têm tendência para ser mais pronunciadas e de maior duração. Os sintomas podem persistir durante alguns meses ou, em raras ocasiões, durante anos. Nas raparigas adolescentes, os efeitos parecem ser intermédios, em termos de incidência, entre os observados nas crianças e nas mulheres adultas. Mesmo nas mulheres mais velhas (35-45 anos), estas reações são geralmente bem toleradas e raramente interferem com as atividades normais.

Artrite crónica

A artrite crónica tem sido associada à infeção da rubéola do tipo selvagem e foi relacionada com a persistência do vírus e/ou antigénio viral, isolado a partir dos tecidos corporais. O desenvolvimento de sintomas articulares crónicos nos indivíduos vacinados foi uma ocorrência rara.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

4.9. Sobredosagem

Foi notificada, raramente, a administração de doses da M-M-R II superiores às recomendadas e o perfil de reações adversas foi comparável ao observado com a dose da M-M-R II recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina viral, código ATC J07BD52

Avaliação da imunogenicidade e da eficácia clínica

Num estudo comparativo realizado em 1279 indivíduos que receberam a M-M-R II ou a formulação anterior (fabricada com albumina sérica humana) da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD, demonstrou-se que a imunogenicidade e a segurança eram semelhantes nos dois produtos.

Os estudos clínicos realizados em 284 crianças triplamente seronegativas, com idades compreendidas entre os 11 meses e os 7 anos, demonstraram que a formulação anterior da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD, é altamente imunogénica e geralmente bem tolerada. Nestes estudos, uma injeção única da vacina induziu a formação de anticorpos de hemaglutinação-inibição (HI) do sarampo em 95%, anticorpos neutralizantes da papeira em 96% e anticorpos de HI da rubéola em 99% das pessoas suscetíveis.

Avaliação da imunogenicidade em lactentes dos 9 aos 12 meses de idade no momento da primeira dose

Foi realizado um ensaio clínico com a vacina tetravalente contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela fabricada pela MSD, administrada com um esquema de vacinação de 2 doses, com 3 meses

de intervalo, em 1620 lactentes saudáveis dos 9 aos 12 meses de idade, no momento da administração da primeira dose. O perfil de segurança após a dose 1 e a dose 2 foi, de um modo geral, comparável para as coortes de todas as idades.

No Total da População Analisada (Full Analysis Set) (indivíduos vacinados independentemente dos seus títulos basais de anticorpos), foram detetadas após a dose 2, taxas de seroproteção elevadas de > 99% contra a papeira e rubéola, independentemente da idade do indivíduo no momento da administração da primeira dose. Após 2 doses, as taxas de seroproteção contra o sarampo foram de 98,1% quando a primeira dose foi administrada aos 11 meses de idade, em comparação com 98,9% quando a primeira dose foi administrada aos 12 meses de idade (objetivo do ensaio de não-inferioridade alcançado). Após 2 doses, as taxas de seroproteção contra o sarampo foram de 94,6%, quando a primeira dose foi administrada aos 9 meses, em comparação com 98,9% quando a primeira dose foi administrada aos 12 meses (objetivo do ensaio de não-inferioridade não alcançado).

As taxas de seroproteção contra o sarampo, papeira e rubéola, para o Total da População Analisada (Full Analysis Set), são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Taxas de seroproteção contra o Sarampo, Papeira e Rubéola, 6 semanas após a dose 1 e 6 semanas após a dose 2 da vacina tetravalente contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela fabricada pela MSD, - Total da População Analisada (Full Analysis Set)

Valência (nível de seroproteção)	Momento da análise	Dose 1 aos 9 meses/Dose 2 aos 12 meses N = 527	Dose 1 aos 11 meses/Dose 2 aos 14 meses N = 480	Dose 1 aos 12 meses/Dose 2 aos 15 meses N = 466
		Taxas de seroproteção [IC de 95%]	Taxas de seroproteção [IC de 95%]	Taxas de seroproteção [IC de 95%]
Sarampo (títulos ≥255mUI/ml)	Pós-Dose 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Pós-Dose 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Papeira (títulos ≥10 unidades ELISA Ac/ml)	Pós-Dose 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Pós-Dose 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubéola (títulos ≥10 UI/ml)	Pós-Dose 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Pós-Dose 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Os títulos médios geométricos (TMG) contra a papeira e a rubéola pós-dose 2 foram comparáveis em todas as categorias de idade, enquanto que os TMG contra o sarampo foram inferiores em indivíduos que receberam a primeira dose aos 9 meses de idade, em comparação com os indivíduos que receberam a primeira dose aos 11 ou 12 meses de idade.

Um estudo comparativo em 752 indivíduos que receberam a M-M-R II por via intramuscular ou por via subcutânea demonstrou um perfil de imunogenicidade semelhante entre ambas as vias de administração.

A eficácia dos componentes da formulação anterior da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD, foi estabelecida numa série de estudos de campo controlados realizados em dupla ocultação, os quais demonstraram um elevado grau de eficácia em termos de proteção garantida pelos componentes individuais da vacina. Estes estudos também estabeleceram que a seroconversão em resposta à vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola foi semelhante à proteção contra estas doenças.

Vacinação após a exposição

A vacinação de indivíduos expostos ao sarampo de tipo selvagem pode proporcionar alguma proteção, se a vacina puder ser administrada no espaço de 72 horas após a exposição. Se, contudo, a vacina for administrada alguns dias antes da exposição, poderá conseguir-se uma proteção substancial. Não existe evidência conclusiva relativamente ao facto da vacinação de indivíduos recentemente expostos à papeira de tipo selvagem ou rubéola de tipo selvagem proporcionar proteção.

Efetividade

A nível mundial foram distribuídos mais de 400 milhões de doses da formulação anterior da vacina contra o sarampo, papeira e rubéola fabricada pela MSD (1978 a 2003). O uso alargado de um esquema de vacinação com 2 doses nos Estados Unidos e em países como a Finlândia e a Suécia deu origem a uma redução > 99% na incidência de cada uma das 3 doenças alvo.

Mulheres adultas e adolescentes não grávidas

A vacinação de mulheres adultas e adolescentes não grávidas, em idade fértil, com a vacina contendo o vírus da rubéola vivo e atenuado, está indicada, se forem tomadas certas precauções (ver secções 4.4 e 4.6). A vacinação de mulheres suscetíveis pós-puberdade confere uma proteção individual contra uma subsequente infeção de rubéola durante a gravidez, o que, por seu lado, impede a infeção do feto e as consequentes lesões congénitas devidas à rubéola.

Os indivíduos com mais de 9 meses que não foram previamente vacinados e que estão em contacto com mulheres grávidas suscetíveis, devem receber uma vacina viva atenuada contendo rubéola (como é o caso da M-M-R II ou de uma vacina monovalente contra a rubéola) para redução do risco de exposição da mulher grávida.

Indivíduos com provável suscetibilidade à papeira e à rubéola

É preferível a utilização da M-M-R II para a vacinação de pessoas com provável suscetibilidade à papeira e à rubéola. Os indivíduos que requerem uma vacinação contra o sarampo, podem receber a M-M-R II independentemente do seu estado imunitário relativamente à papeira e à rubéola, se não estiver imediatamente disponível uma vacina monovalente contra o sarampo.

Administração concomitante

Em um estudo duplo-cego, controlado por comparador ativo (Protocolo V114-029), 1.720 lactentes saudáveis foram randomizados para receber Vaxneuvance (uma vacina pneumocócica conjugada (VPC) 15-valente) ou uma VPC 13-valente. Os lactentes também receberam vacinas pediátricas de rotina, incluindo a M-M-R II, que foi administrada concomitantemente com uma vacina pneumocócica conjugada aos 12 a 15 meses de idade.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não-clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**6.1. Lista dos Excipientes**Pó

Sorbitol

Fosfato de sódio, monobásico

Fosfato de sódio, dibásico

Fosfato de potássio, monobásico

Fosfato de potássio, dibásico
Sacarose
Gelatina hidrolisada (porcina)
Meio 199 com sais de Hanks
Médio Essencial Mínimo, Eagle (MEM)
L-glutamato monossódico
Neomicina
Vermelho de fenol
Bicarbonato de sódio

Veículo

Água para preparações injetáveis

6.2. Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, a vacina não pode ser misturada com outros medicamentos.

6.3. Prazo de validade

2 anos.

Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente; contudo, foi demonstrada uma estabilidade na utilização durante 8 horas, quando conservada entre 2 °C e 8 °C.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2 °C-8 °C).

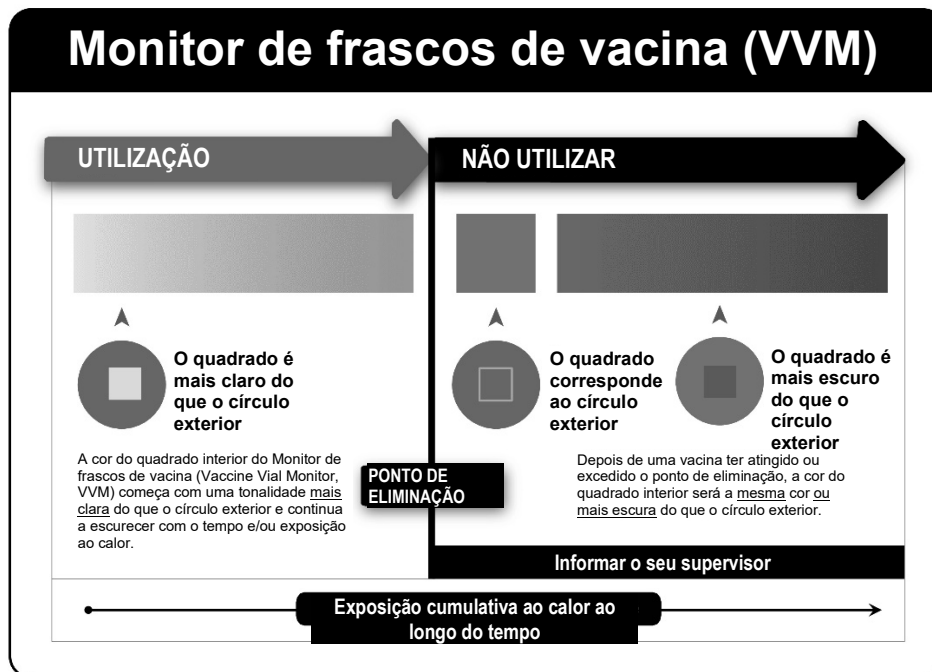
Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis com o pó dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento após a reconstituição, ver secção 6.3

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

O M-M-R II é fornecido sob a forma de uma caixa de 10 frascos para injetáveis de utilização única da vacina liofilizada e uma caixa de 10 frascos de diluente.

Fig. 1 O monitor de frascos de vacina

Os Monitores de Frascos de Vacina (VVM) encontram-se na tampa da M-M-R II fabricada pela Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ, EUA. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco para injetáveis é um MFV. Trata-se de um ponto sensível a tempo-temperatura que fornece uma indicação do calor cumulativo a que o frasco foi exposto. Avisa o utilizador final quando a exposição ao calor pode ter deteriorado a vacina para além de um nível aceitável.

A interpretação do VVM é simples. Concentre-se no quadrado central. A cor vai alterar-se progressivamente. A vacina pode ser usada desde que a cor do quadrado seja mais clara do que a cor do anel. Quando a cor do quadrado central for igual ou mais escura do que a cor do anel, o frasco deve ser eliminado.

6.6. Precauções especiais para eliminação e manuseamento

Para reconstituição da vacina, utilizar o veículo fornecido. O veículo é um líquido incolor límpido. Antes de misturar com o veículo, o pó da vacina é um aglomerado cristalino, compacto, ligeiramente amarelado. Quando completamente reconstituída, a vacina é um líquido amarelo transparente.

É importante utilizar seringa e agulha estéreis diferentes para cada doente, com vista a evitar a transmissão de agentes infecciosos de um indivíduo para outro.

Instruções de reconstituição

Retirar todo o conteúdo do frasco para injetáveis de veículo para uma seringa, que será usada para a reconstituição e administração. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó. Agitar suavemente para homogeneizar. A vacina reconstituída não pode ser usada se forem detetadas quaisquer partículas ou se o aspeto do veículo ou do pó ou da vacina reconstituída forem diferentes do acima descrito.

Retirar todo o conteúdo da vacina reconstituída do frasco para injetáveis para uma seringa e injetar todo o volume.

Se forem fornecidas duas agulhas: use uma agulha para reconstituir a vacina e a outra para a administração à pessoa a ser vacinada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

M-M-R® II

(ЖИВАЯ ВИРУСНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ КОРИ, ПАРОТИТА и КРАСНУХИ)

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

M-M-R II, порошок и растворитель для приготовления суспензии для инъекций

Вакцина против кори, паротита и краснухи (живая)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

После восстановления одна доза (0,5 мл) содержит:

Вирус кори¹, штамм Enders' Edmonston (живой, ослабленный),не менее 1×10^3 CCID₅₀*

Вирус паротита¹, штамм Jeryl Lynn [уровень В] (живой, ослабленный),не менее $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*

Вирус краснухи², штамм Wistar RA 27/3 (живой, ослабленный),не менее 1×10^3 CCID₅₀*

*50% инфекционная доза для клеточной культуры

¹ вырабатывается в клетках эмбрионов цыплят.

² вырабатываются в диплоидных клетках фибробластов легких человека WI-38.

Вакцина может содержать следы рекомбинантного человеческого альбумина (рЧА).

Эта вакцина содержит незначительное количество неомицина. См. раздел 4.3.

Вспомогательные вещества с известным действием:

Вакцина содержит 14,5 мг сорбита. См. раздел 4.4.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок и растворитель для приготовления суспензии для инъекций (порошок для приготовления раствора для инъекций).

До восстановления порошок представляет собой светло-желтый спрессованный кристаллический осадок, а растворитель представляет собой прозрачную бесцветную жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

Вакцина M-M-R II показана для одновременной вакцинации против кори, паротита и краснухи лиц в возрасте от 12 месяцев (см. раздел 4.2).

Вакцину М-М-Р II можно вводить младенцам в возрасте от 9 месяцев при особых обстоятельствах (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

Применение при вспышках кори или при вакцинации на фоне инфекции, а также применение у ранее не вакцинированных лиц старше 9 месяцев, контактирующих с восприимчивыми беременными женщинами, и у лиц с вероятностью восприимчивости к паротиту и краснухе см. в разделе 5.1.

Вакцину М-М-Р II следует применять на основании официальных рекомендаций.

4.2. Способ применения и дозы

Режим дозирования

Лица в возрасте 12 месяцев и старше:

Лица в возрасте 12 месяцев и старше должны получить одну дозу в выбранный день. Вторая доза может быть введена не ранее, чем через 4 недели после первой дозы, в соответствии с официальной рекомендацией. Вторая доза предназначена для лиц, у которых по какой-либо причине отсутствовал ответ на первую дозу.

Младенцы в возрасте от 9 до 12 месяцев:

Данные по иммуногенности и безопасности показывают, что вакцину М-М-Р II можно вводить младенцам в возрасте от 9 до 12 месяцев в соответствии с официальными рекомендациями или в случаях, когда требуется ранняя защита (например, посещение яслей, вспышка заболевания или поездка в регион с высокой распространенностью кори). Такие младенцы должны пройти повторную вакцинацию в возрасте от 12 до 15 месяцев. Дополнительная доза вакцины, содержащей вирус кори, должна рассматриваться в соответствии с официальными рекомендациями (см. разделы 4.4 и 5.1).

Младенцы младше 9 месяцев:

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности и безопасности вакцины М-М-Р II для младенцев в возрасте до 9 месяцев.

Способ применения

Вакцину следует вводить внутримышечно (в/м) или подкожно (п/к).

Предпочтительными местами инъекции являются переднебоковая область бедра у детей младшего возраста и дельтовидная область у детей старшего возраста, подростков и взрослых.

Вакцину следует вводить подкожно пациентам с тромбоцитопенией или любым нарушением свертываемости крови.

Меры предосторожности, которые необходимо принять перед началом работы с лекарственным препаратом или его введением, а также инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

НЕ ВЫПОЛНЯЙТЕ ВНУTRISOCУДИСТУЮ ИНЪЕКЦИЮ.**4.3. Противопоказания**

Наличие в анамнезе гиперчувствительности к любой вакцине против кори, паротита или краснухи или к любому из вспомогательных веществ, включая неомидин (см. разделы 2, 4.4 и 6.1).

Беременность. Кроме того, следует избегать беременности в течение 1 месяца после вакцинации (см. раздел 4.6).

Вакцинацию следует отложить при любом заболевании с температурой $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

Активный нелеченный туберкулез. У детей, получающих лечение от туберкулеза, не наблюдалось обострения заболевания при вакцинации живой вакциной против вируса кори. На сегодняшний день не было зарегистрировано исследований влияния вакцин против вируса кори на детей с туберкулезом, не получавших лечения.

Дискразия крови, лейкоз, лимфома любого типа или другие злокачественные новообразования, поражающие кроветворную или лимфатическую систему.

Текущая иммуносупрессивная терапия (включая высокие дозы кортикостероидов). Вакцина М-М-Р II не противопоказана пациентам, получающим кортикостероиды для местного применения или низкодозовые парентеральные кортикостероиды (например, для профилактики или в качестве заместительной терапии астмы).

Тяжелый гуморальный или клеточный (первичный или приобретенный) иммунодефицит, например, тяжелый комбинированный иммунодефицит, агаммаглобулинемия и СПИД, симптоматическая ВИЧ-инфекция или следующее процентное содержание CD4+ Т-лимфоцитов у детей младше 12 месяцев: $\text{CD4}^{+} < 25\%$; дети в возрасте от 12 до 35 месяцев: $\text{CD4}^{+} < 20\%$; дети в возрасте от 36 до 59 месяцев: $\text{CD4}^{+} < 15\%$ (см. раздел 4.4).

У лиц с тяжелыми иммунодефицитными состояниями, непреднамеренно вакцинированных вакциной, содержащей вирус кори, были зарегистрированы случаи энцефалита с включением телец кори, пневмонита и летального исхода как прямое следствие диссеминированной вирусной инфекции, вызванной вакциной против кори.

Врожденный или наследственный иммунодефицит в семейном анамнезе, если не доказано состояние системы иммунитета потенциального реципиента вакцины.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и при инъекции любой другой вакцины, необходимо всегда иметь наготове терапевтические средства для купирования развивающихся в редких случаях анафилактических реакций после введения вакцины (см. раздел 4.8).

Взрослые и подростки с наличием случаев аллергии в анамнезе могут входить в группу повышенного риска развития анафилактических или анафилактоидных реакций. После вакцинации рекомендуется вести тщательное наблюдение на предмет ранних проявлений таких реакций.

Поскольку для производства живой вакцины против кори и живой вакцины против паротита используют культуру эмбриональных клеток курицы, лица с наличием в анамнезе анафилактических, анафилактоидных или прочих аллергических реакций немедленного типа

(например, крапивница, отек рта и горла, затруднение дыхания, гипотензия или шок) после употребления в пищу куриных яиц могут входить в группу повышенного риска развития немедленных реакций гиперчувствительности. В таких случаях необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск, прежде чем принимать решение о вакцинации.

Следует проявлять осторожность при применении вакцины М-М-Р II у лиц с судорогами в личном или семейном анамнезе или с повреждением головного мозга в анамнезе. Врач должен быть знать о возможном повышении температуры после вакцинации (см. раздел 4.8).

Организм младенцев в возрасте от 9 до 12 месяцев, вакцинированных вакциной, содержащей вирус кори, во время вспышки кори или по другим причинам, может не ответить на вакцину из-за присутствия циркулирующих антител материнского происхождения и/или незрелости иммунной системы (см. разделы 4.2 и 5.1).

Эта вакцина содержит 14,5 мг сорбита в качестве вспомогательного вещества. Эту вакцину не следует вводить пациентам с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью фруктозы.

Тромбоцитопения

Вакцину следует вводить подкожно лицам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку после внутримышечного введения у таких пациентов может развиваться кровотечение. У лиц с текущей тромбоцитопенией возможно развитие более тяжелой тромбоцитопении после вакцинации. Кроме того, у лиц с тромбоцитопенией, которая возникла после введения первой дозы вакцины М-М-Р II (или ее компонентов), может возникнуть тромбоцитопения после повторного введения. Для определения необходимости введения дополнительных доз вакцины можно оценить серологический статус. В таких случаях следует тщательно оценить соотношение польза/риск, прежде чем принимать решение о вакцинации (см. раздел 4.8).

Прочее

Вакцинацию можно рассматривать у пациентов с отдельными иммунодефицитными состояниями, если польза перевешивает риски (пациенты, не обнаруживающие симптомов ВИЧ, дефицит подклассов IgG, врожденная нейтропения, хронический гранулематоз и заболевания с дефицитом комплемента).

Организм пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых нет противопоказаний для этой вакцинации (см. раздел 4.3), может продемонстрировать не такой хороший ответ, как организм пациентов с нормальным иммунитетом; поэтому некоторые из этих пациентов могут заболеть корью, паротитом или краснухой в случае контакта с инфекцией, несмотря на соответствующее введение вакцины. За этими пациентами следует тщательно наблюдать на предмет признаков кори, паротита и краснухи.

Иммунизация вакциной М-М-Р II может не обеспечить защиту всех вакцинированных.

Передача инфекции

У большинства восприимчивых лиц наблюдалось выделение небольшого количества живого ослабленного вируса краснухи из носа или горла через 7–28 дней после вакцинации. Нет подтвержденных данных, указывающих на то, что этот вирус передается восприимчивым лицам, контактирующим с вакцинированными лицами. Следовательно, передача вируса через близкий личный контакт, хотя возможна теоретически, но не считается значительным риском;

однако была задокументирована передача вируса краснухи младенцам через грудное молоко без каких-либо клинических признаков заболевания (см. раздел 4.6).

Сообщений о передаче более ослабленного штамма вируса кори Enders' Edmonston или штамма паротита Jeryl Lynn от вакцинированных к восприимчивым лицам зарегистрировано не было.

Влияние на лабораторные показатели: см. раздел 4.5.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и прочие формы взаимодействия

Иммуноглобулин

Иммуноглобулин (Ig) не следует назначать одновременно с вакциной М-М-Р II.

Введение иммуноглобулинов одновременно с вакциной М-М-Р II может повлиять на ожидаемый иммунный ответ. Вакцинацию следует отложить как минимум на 3 месяца после переливания крови или плазмы крови или введения сывороточного иммуноглобулина человека.

Следует избегать введения препаратов крови, содержащих антитела к кори, паротиту или краснухе, включая препараты иммуноглобулина, в течение 1 месяца после приема дозы М-М-Р II, за исключением случаев, когда введение данной вакцины считается необходимым.

Лабораторные исследования

Сообщалось, что живые ослабленные вакцины против кори, паротита и краснухи, вводимые по отдельности, могут привести к временному ослаблению кожной чувствительности к туберкулину. Таким образом, если необходимо провести туберкулиновый тест, его следует проводить в любое время до, одновременно с или через 4–6 недель после иммунизации вакциной М-М-Р II.

Сопутствующее применение с другими вакцинами

Вакцину М-М-Р II можно вводить одновременно с пневмококковой конъюгированной вакциной.

Опубликованные клинические данные поддерживают сопутствующее применение предыдущей лекарственной формы вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (далее именуемой MSD) с другими вакцинами в рамках детской иммунизации, включая АаКДС (или АцКДС), ИПВ (или ОПВ), ХИБ (*Haemophilus influenzae* тип b), ХИБ-ВГВ (*Haemophilus influenzae* тип b с вакциной для профилактики вирусного гепатита В) и вакцину VAR (против ветряной оспы).

На основании данных клинических исследований четырехвалентной вакцины против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы, а также предыдущей лекарственной формы комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании MSD, вакцину М-М-Р II можно вводить одновременно с вакциной против гепатита А. В этих клинических исследованиях было показано отсутствие влияния на иммунные ответы и сходность общих профилей безопасности введенных вакцин.

Однако, поскольку вакцина М-М-Р II проявила профили безопасности и иммуногенности, аналогичные профилям предыдущей лекарственной формы комбинированной вакцины

против кори, паротита и краснухи производства компании MSD, можно рассматривать опыт применения этой вакцины.

Вакцину М-М-Р II следует вводить в отдельное место инъекции при одновременном введении или за один месяц до или после введения других живых вирусных вакцин.

4.6. Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность

Беременным женщинам не следует прививаться вакциной М-М-Р II.

Исследования вакцины М-М-Р II у беременных женщин не проводились.

При обследовании более чем 3 500 восприимчивых женщин, которые не знали, что были на ранних стадиях беременности при иммунизации вакциной, содержащей вирус краснухи, случаев врожденного синдрома краснухи зарегистрировано не было. Последующий пострегистрационный надзор выявил синдром врожденной краснухи, связанный с вакцинным штаммом краснухи после непреднамеренной вакцинации беременной женщины вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи.

Нет документальных подтверждений повреждения плода при введении вакцины против кори или паротита беременным женщинам.

Непреднамеренную вакцинацию женщин, не знавших о своей беременности, вакцинами против кори, паротита или краснухи не следует рассматривать как причину для прерывания беременности.

Следует избегать беременности в течение 1 месяца после вакцинации. Женщинам, которые планируют забеременеть, следует рекомендовать отложить беременность.

Грудное вскармливание

Исследования показали, что у женщин, кормящих грудью после рождения ребенка и вакцинированных живыми ослабленными вакцинами против краснухи, вирус может выделяться в грудное молоко и передаваться младенцам на грудном вскармливании. Ни у одного из младенцев с серологическими признаками инфекции краснухи не было симптомов заболевания. Неизвестно, выделяется ли вирус, содержащийся в вакцине против кори или паротита, в грудное молоко; поэтому следует проявлять осторожность при введении вакцины М-М-Р II кормящей женщине.

Фертильность

Вакцина М-М-Р II не оценивалась в исследованиях фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния вакцины на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Предполагается, что вакцина М-М-Р II не будет оказывать или будет оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

а. Краткий обзор профиля безопасности

В клинических исследованиях вакцину М-М-Р II вводили 1 965 детям (см. раздел 5.1), и общий профиль безопасности был сопоставим с предыдущей лекарственной формой вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании MSD.

В клиническом исследовании вакцину М-М-Р II вводили внутримышечно или подкожно 752 детям. Общий профиль безопасности каждого из способов введения был сопоставим, хотя реакции в месте инъекции в группе в/м введения (15,8%) были менее частыми, чем в группе п/к введения (25,8%).

Все нежелательные реакции оценивались у 1 940 детей. Среди этих детей нежелательные реакции, связанные с вакциной, обобщенные в разделе «б», наблюдались у лиц после введения вакцины М-М-Р II (за исключением отдельных сообщений с частотой < 0,2%).

По сравнению с первой дозой вторая доза вакцины М-М-Р II не ассоциируется с увеличением частоты и тяжести клинических симптомов, включая те, которые указывают на реакцию гиперчувствительности.

Кроме того, имеются другие нежелательные реакции, зарегистрированные при пострегистрационном применении вакцины М-М-Р II и/или в клинических исследованиях, а также при пострегистрационном применении предыдущих лекарственных форм моновалентных и комбинированных вакцин против кори, паротита и краснухи производства компании MSD без учета причинно-следственной связи или частоты, которые обобщены в разделе «б». Частота этих нежелательных явлений оценивается как «неизвестная», если ее невозможно оценить на основании имеющихся данных. Эти данные были представлены из расчета более 400 миллионов доз, реализованных во всем мире.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными при применении вакцины М-М-Р II, были: лихорадка (38,5 °C или выше); реакции в месте инъекции, включая боль, припухлость и эритему.

б. Перечень нежелательных реакций в табличном формате

Нежелательные реакции упорядочены по частоте возникновения, исходя из следующего условия:

[очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); частота неизвестна (полученные данные не позволяют оценить частоту явления)]

Нежелательные реакции	Частота
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей или вирусная инфекция	Нечастые
Асептический менингит [†] , атипичная корь, эпидидимит, орхит, средний отит, паротит, ринит, подострый склерозирующий панэнцефалит [†]	Неизвестно

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Региональная лимфаденопатия, тромбоцитопения	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Анафилактоидная реакция, анафилаксия и связанные с ней явления, такие как ангионевротический отек, отек лица и периферический отек	Неизвестно
<i>Психические расстройства</i>	
Плач	Нечастые
Раздражительность	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Нефебрильные судороги или судорожные припадки, атаксия, головокружение, энцефалит [†] , энцефалопатия [†] , фебрильные судороги (у детей), синдром Гийена — Барре, головная боль, энцефалит с включением телец кори (MIBE) (см. раздел 4.3), параличи глазодвигательного нерва, неврит зрительного нерва, парестезия, полиневрит, полинейропатия, ретробульбарный неврит, обморок	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Конъюнктивит, ретинит	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</i>	
Глухота, связанная с поражением слухового нерва	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Ринорея	Нечастые
Бронхиальный спазм, кашель, пневмония, пневмонит (см. раздел 4.3), боль в горле	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Диарея или рвота	Нечастые
Тошнота	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Кореподобная или другая сыпь	Частые
Крапивница	Нечастые

Панникулит, зуд, пурпура, уплотнение кожи, синдром Стивенса — Джонсона, гранулема кожи (связанная с вакцинным вирусом краснухи)	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей</i>	
Артрит [†] и/или артралгия [†] (обычно преходящая и редко хроническая), миалгия	Неизвестно
<i>Общие расстройства и осложнения в месте введения</i>	
Повышение температуры (38,5 °C или выше), эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции и припухлость в месте инъекции	Очень частые
Кровоподтек в месте инъекции	Частые
Сыпь в месте инъекции	Нечастые
Непродолжительное жжение и/или колющая боль в месте инъекции, недомогание, папиллит, периферический отек, припухлость, болезненность, пузыри в месте инъекции, волдырь и жар в месте инъекции	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Васкулит	Неизвестно

[†] см. раздел «в»

в. Описание отдельных нежелательных реакций

Асептический менингит

Сообщалось о случаях асептического менингита после вакцинации против кори, паротита и краснухи. Несмотря на то, что была установлена причинно-следственная связь между вакциной против других штаммов паротита и асептическим менингитом, нет никаких доказательств того, что вакцина против паротита Jeryl Lynn связана с асептическим менингитом.

Энцефалит и энцефалопатия

У лиц с тяжелыми иммунодефицитными состояниями, непреднамеренно вакцинированных против кори, был зарегистрирован энцефалит с включением телец кори, пневмонит и летальный исход в результате прямого воздействия генерализованной вирусной инфекции кори (см. раздел 4.3); также сообщалось о генерализованной вирусной инфекции паротита и краснухи.

Подострый склеротический панэнцефалит

Нет никаких доказательств того, что вакцина против кори может вызывать подострый склеротический панэнцефалит (ПСПЭ). Сообщалось о случаях ПСПЭ у детей, у которых в

анамнезе отсутствовала инфекция, вызванная корью дикого типа, но которые получали вакцину против кори. Некоторые из этих случаев могли быть вызваны нераспознанной корью в первый год жизни или, возможно, вакцинацией против кори. Результаты ретроспективного исследования методом случай-контроль, проведенного Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, свидетельствуют о том, что общая эффективность вакцины против кори заключается в защите от ПСПЭ путем предотвращения кори с присущим ей риском развития ПСПЭ.

Артралгия и/или артрит

Артралгия и/или артрит (обычно преходящий и редко хронический) и полиневрит являются признаками инфицирования краснухой дикого типа и варьируются по частоте и тяжести в зависимости от возраста и пола, с самыми высокими показателями у взрослых женщин и с самыми низкими у детей препубертатного возраста. После вакцинации реакции со стороны суставов у детей, как правило, встречаются редко (0–3%) и продолжаются недолго. У женщин частота случаев артрита и артралгии обычно выше, чем у детей (12–20%), и реакции, как правило, более выраженные и более продолжительные. Симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев или в редких случаях в течение многих лет. У девочек-подростков частота возникновения этих реакций, по-видимому, занимает промежуточное положение между показателями у детей и взрослых женщин. Даже у женщин более старшего возраста (35–45 лет) эти реакции, как правило, хорошо переносятся и редко мешают нормальной деятельности.

Хронический артрит

Хронический артрит ассоциировался с инфекцией краснухи дикого типа и с персистирующим вирусом и/или вирусным антигеном, выделенным из тканей организма. Хронические симптомы со стороны суставов развивались у реципиентов вакцины только в редких случаях.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о подозрении на нежелательные реакции, поступающие после регистрации лекарственного препарата, имеют большое значение. Они позволяют осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы/риска для данного лекарственного препарата.

4.9. Передозировка

Введение более высокой, чем рекомендованная доза вакцины М-М-Р II, регистрировалось редко, и профиль нежелательных реакций был сопоставим с наблюдаемым при применении рекомендованной дозы вакцины М-М-Р II.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вирусная вакцина, АТХ-код J07BD52

Оценка иммуногенности и клинической эффективности

Сравнительное исследование с участием 1 279 пациентов, получавших вакцину М-М-Р II или предыдущую лекарственную форму (изготовленную с использованием человеческого

сывороточного альбумина) вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании MSD, показало сходную иммуногенность и безопасность двух препаратов.

Результаты клинических исследований с участием 284 трижды серонегативных детей в возрасте от 11 месяцев до 7 лет показали, что ранее используемая лекарственная форма вакцины от кори, паротита и краснухи производства компании MSD, характеризуется высокой иммуногенностью и хорошей общей переносимостью. В этих исследованиях разовое введение вакцины в популяции восприимчивых людей приводило к индукции синтеза антител против возбудителя кори, обнаруживаемых в реакции торможения гемагглютинации (ТГ), в 95% случаев, нейтрализующих антител против возбудителя паротита в 96% случаев и антител, обнаруживаемых в ТГ, против возбудителя краснухи в 99% случаев.

Оценка иммуногенности у детей в возрасте от 9 до 12 месяцев на момент введения первой дозы

Было проведено клиническое исследование четырехвалентной вакцины против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы производства компании MSD, которая вводилась по схеме с 2 дозами с интервалом в 3 месяца 1 620 здоровым добровольцам в возрасте от 9 до 12 месяцев на момент введения первой дозы. Профиль безопасности после введения 1-й и 2-й дозы в целом был сопоставим во всех возрастных когортах.

Во всей анализируемой выборке (пациенты, получившие вакцину, независимо от титра антител на исходном уровне) высокие показатели серопротекции > 99% от паротита и краснухи были обнаружены после введения 2-й дозы, независимо от возраста вакцинированного при введении первой дозы. После двух доз показатель серопротекции от кори составил 98,1% при введении первой дозы в возрасте 11 месяцев по сравнению с 98,9% при введении первой дозы в возрасте 12 месяцев (цель исследования по установлению не меньшей эффективности достигнута). После двух доз показатель серопротекции от кори составил 94,6% при введении первой дозы в возрасте 9 месяцев по сравнению с 98,9% при введении первой дозы в возрасте 12 месяцев (цель исследования по установлению не меньшей эффективности не достигнута).

Показатели серопротекции от кори, паротита и краснухи для всей анализируемой выборки представлены в таблице 1.

Таблица 1: Показатели серопротекции от кори, паротита и краснухи через 6 недель после введения 1-й дозы и через 6 недель после введения 2-й дозы четырехвалентной вакцины против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы производства компании MSD: вся анализируемая выборка

Валентность (уровень серопротекции)	Временная точка	1-я доза в 9 месяцев/2-я доза в 12 месяцев N = 527	1-я доза в 11 месяцев/2-я доза в 14 месяцев N = 480	1-я доза в 12 месяцев/2-я доза в 15 месяцев N = 466
		Показатели серопротекции [95% ДИ]	Показатели серопротекции [95% ДИ]	Показатели серопротекции [95% ДИ]
Корь (титр	После введения	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]

≥ 255 мМЕ/мл)	ния 1-й дозы			
	После введе- ния 2-й дозы	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Паротит (титр ≥ 10 единиц/мл, ИФА АТ)	После введе- ния 1-й дозы	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	После введе- ния 2-й дозы	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Краснуха (титр ≥ 10 МЕ/мл)	После введе- ния 1-й дозы	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	После введе- ния 2-й дозы	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

Среднее геометрическое титров (СГТ) после введения 2-й дозы против паротита и краснухи были сопоставимы во всех возрастных категориях, тогда как СГТ против кори были ниже у пациентов, которые получили первую дозу в возрасте 9 месяцев, по сравнению с пациентами, которые получили первую дозу в возрасте 11 или 12 месяцев.

Сравнительное исследование с участием 752 пациентов, получавших вакцину М-М-Р II либо внутримышечно, либо подкожно, показало сходный профиль иммуногенности при обоих способах введения.

Эффективность компонентов предыдущей лекарственной формы вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании MSD, была установлена в серии двойных слепых контролируемых полевых исследований, которые показали высокую степень защитной эффективности, обеспечиваемую отдельными компонентами вакцины. Также в этих исследованиях было установлено, что сероконверсия в ответ на вакцинацию от кори, паротита и краснухи обеспечивает параллельную защиту от этих заболеваний.

Вакцинация на фоне инфекции

Вакцинация людей, подвергшихся воздействию кори дикого типа, может обеспечить некоторую степень защиты при введении вакцины в течение 72 часов после заражения. Однако, если вакцину вводят за несколько дней до воздействия вируса, может быть обеспечена существенная защита. Нет убедительных доказательств того, что вакцинация обеспечит защиту лиц, недавно подвергшихся воздействию вируса паротита или краснухи дикого типа.

Эффективность

Во всем мире было реализовано более 400 миллионов доз предыдущей лекарственной формы вакцины против кори, паротита и краснухи производства компании MSD (1978–2003 гг.). Широкое применение 2-дозового режима вакцинации в США и таких странах, как Финляндия и Швеция, привело к снижению частоты каждого из 3 целевых заболеваний на > 99%.

Небеременные подростки и взрослые женщины

Вакцинация восприимчивых небеременных подростков и взрослых женщин детородного возраста живой ослабленной вакциной против вируса краснухи показана при соблюдении определенных мер предосторожности (см. разделы 4.4 и 4.6). Вакцинация восприимчивых женщин постпубертатного возраста обеспечивает индивидуальную защиту от последующего заражения краснухой во время беременности, что, в свою очередь, предотвращает инфицирование плода и последующую врожденную краснуху.

Ранее не вакцинированным лицам старше 9 месяцев, контактирующие с восприимчивыми беременными женщинами, следует получать живую ослабленную вакцину, содержащую вирус краснухи (например, М-М-Р II или моновалентную вакцину против краснухи) для снижения риска заражения беременной женщины.

Лица с вероятной восприимчивостью к паротиту и краснухе

Вакцина М-М-Р II является предпочтительным методом иммунизации для лиц с вероятной восприимчивостью к паротиту и краснухе. Лица, которым требуется вакцинация против кори, могут получать вакцину М-М-Р II независимо от иммунного статуса в отношении паротита или краснухи, если моновалентная вакцина против кори недоступна.

Сопутствующее введение

В двойном слепом исследовании с использованием активного препарата в качестве контроля (Протокол V114-029) 1 720 здоровых младенцев были рандомизированы для получения вакцины Vaxneuvance (15-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ)) или 13-валентной ПКВ. Младенцы также получали стандартные детские вакцины, в том числе М-М-Р II, которая вводилась одновременно с пневмококковой конъюгированной вакциной в возрасте от 12 до 15 месяцев.

5.2. Фармакокинетические свойства

Не применимо.

5.3. Результаты доклинических исследований безопасности

Доклинические исследования не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Список вспомогательных веществ

Порошок

Сорбит

Натрия фосфат, одноосновный

Натрия фосфат, двухосновный

Фосфат калия, одноосновный

Фосфат калия, двухосновный

Сахароза

Гидролизированный (свиной) желатин

Среда 199 с солями Хэнкса

Минимальная необходимая среда, Игла (MEM)

L-глутамат натрия

Неомицин

Феноловый красный

Бикарбонат натрия

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Поскольку исследования совместимости отсутствуют, вакцину нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

2 года.

После восстановления вакцину следует использовать немедленно; однако была доказана стабильность после вскрытия упаковки в течение 8 часов при хранении в холодильнике при температуре 2–8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и транспортировать в охлажденном виде (2–8 °C).

Не замораживать.

Хранить флакон с порошком во внешней картонной упаковке для защиты от воздействия света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Тип и содержимое контейнера

Вакцина М-М-Р II поставляется в коробке с 10 флаконами с однократной дозой лиофилизированной вакцины и в коробке с 10 флаконами растворителя.

Рис. 1. Температурный монитор флакона вакцины



Температурный монитор флакона вакцины (ТМФВ) находится на крышке вакцины М-М-Р II производства компании Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA (США). Цветная точка на этикетке флакона является ТМФВ. Точка чувствительна к воздействию температуры с течением времени и дает информацию о суммарном количестве тепла, воздействовавшем на флакон. ТМФВ позволяет конечному потребителю понять, когда флакон подвергся действию тепла до такой степени, что компоненты вакцины, вероятно, разложились до неприемлемого уровня.

Интерпретация ТМФВ очень проста. Посмотрите на квадрат в центре. Его цвет со временем меняется. Если квадрат светлее остальной части круга вокруг него, вакцину можно использовать. Как только квадрат в центре станет того же цвета, что и остальная часть круга вокруг него, либо темнее остальной части круга, вакцину следует утилизировать.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации и обращении с препаратом

Для восстановления используйте поставляемый растворитель. Растворитель представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Перед смешиванием с растворителем порошок представляет собой светло-желтый спрессованный кристаллический осадок. После полного восстановления вакцина представляет собой прозрачную желтую жидкость.

Важно использовать отдельный стерильный шприц и иглу для каждого пациента, чтобы предотвратить передачу возбудителей инфекции от одного лица другому.

Инструкции по восстановлению

Отберите весь объем растворителя в шприц, который будет использоваться для восстановления и инъекции. Введите всё содержимое шприца во флакон, содержащий порошок. Аккуратно взболтайте, чтобы тщательно перемешать. Восстановленная вакцина не должна использоваться, если замечены какие-либо твердые частицы или если внешний вид растворителя, порошка или восстановленной вакцины отличается от описанного выше.

Заберите всё содержимое флакона с восстановленной вакциной в тот же шприц и введите весь объем.

При наличии двух игл: используйте одну иглу для разведения вакцины, а другую для ее введения лицу, подлежащему вакцинации.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или любые отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

M-M-R® II
(VACUNA DE VIRUS VIVOS CONTRA EL SARAMPIÓN, LA PAROTIDITIS y LA RUBÉOLA)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Polvo y solvente para suspensión inyectable de M-M-R II
Vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (virus vivos)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus del sarampión¹, cepa Edmonston de Enders atenuada (vivos, atenuados).....No menos de 1×10^3 CCID₅₀*

Virus de la parotiditis¹, cepa Jeryl Lynn [nivel B] (vivos, atenuados)...No menos de $12,5 \times 10^3$ CCID₅₀*

Virus de la rubéola², cepa Wistar RA 27/3 (vivos, atenuados).....No menos de 1×10^3 CCID₅₀*

* Dosis infecciosa del cultivo celular al 50%

¹ producido en células embrionarias de pollo.

² producido en fibroblastos pulmonares diploides humanos WI-38.

La vacuna puede contener trazas de albúmina humana recombinante (rHA).

Esta vacuna contiene una pequeña cantidad de neomicina. Consulte la sección 4.3.

Excipientes con efecto conocido:

La vacuna contiene 14,5 mg de sorbitol. Consulte la sección 4.4.

Consulte la lista completa de excipientes en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solvente para suspensión inyectable (polvo para inyección).

Antes de la reconstitución, el polvo es una torta cristalina compacta de color amarillo claro, y el solvente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

M-M-R II está indicada para la vacunación simultánea contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola en personas de 12 meses de edad en adelante (consulte la sección 4.2).

M-M-R II se puede administrar a lactantes a partir de los 9 meses de edad en circunstancias especiales (consulte las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para su uso en brotes de sarampión, para la vacunación posterior a la exposición, o para uso en personas no vacunadas previamente mayores de 9 meses, que estén en contacto con mujeres

embarazadas susceptibles, y personas que probablemente sean susceptibles a la parotiditis y la rubéola, consulte la sección 5.1.

M-M-R II debe utilizarse en función de las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y método de administración

Posología

Personas de 12 meses de edad en adelante:

Las personas de 12 meses o más deben recibir una dosis en la fecha elegida. De acuerdo con la recomendación oficial, se puede administrar una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis. La segunda dosis está destinada a personas que no respondieron a la primera dosis por cualquier motivo.

Lactantes entre 9 y 12 meses de edad:

Los datos de inmunogenicidad y seguridad muestran que M-M-R II puede administrarse a lactantes de entre 9 y 12 meses de edad, de acuerdo con las recomendaciones oficiales o cuando se considere necesaria una protección temprana (p. ej., guardería, situaciones de brotes o viaje a una región con alta prevalencia de sarampión). Dichos lactantes deben revacunarse entre los 12 y los 15 meses de edad. Se debe considerar una dosis adicional con una vacuna que contenga virus del sarampión de acuerdo con las recomendaciones oficiales (consulte las secciones 4.4 y 5.1).

Lactantes menores de 9 meses de edad:

Actualmente, no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad de M-M-R II para su uso en niños menores de 9 meses de edad.

Método de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC).

Los lugares de inyección preferidos son el área anterolateral del muslo en los niños más pequeños y el área del deltoides en niños mayores, adolescentes y adultos.

La vacuna debe administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

Para conocer las precauciones que deben tomarse antes de manejar o administrar el producto medicinal, y para obtener instrucciones sobre la reconstitución del producto medicinal antes de la administración, consulte la sección 6.6.

NO INYECTAR POR VÍA INTRAVASCULAR.

4.3. Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier vacuna contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola, o a cualquiera de los excipientes, incluida la neomicina (consulte las secciones 2, 4.4 y 6.1).

Embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación (consulte la sección 4.6).

La vacunación debe posponerse durante cualquier enfermedad con fiebre > 38,5 °C.

Tuberculosis activa sin tratamiento. Los niños en tratamiento para la tuberculosis no han experimentado exacerbación de la enfermedad cuando se les inmunizó con una vacuna de virus vivos

contra el sarampión. Hasta la fecha, no se han informado estudios sobre el efecto de vacunas de virus del sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afectan los sistemas hematopoyético y linfático.

Terapia inmunosupresora actual (incluidas dosis altas de corticosteroides). M-M-R II no está contraindicada en personas que reciben corticosteroides tópicos o parenterales en dosis bajas (p. ej., para profilaxis del asma o terapia de reemplazo).

Inmunodeficiencia humoral o celular grave (primaria o adquirida), p. ej., inmunodeficiencia combinada grave, agammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática o un porcentaje de linfocitos T CD4+ específico de la edad en niños menores de 12 meses: CD4+ < 25%; niños de entre 12 y 35 meses: CD4+ < 20%; niños de entre 36 y 59 meses: CD4+ < 15% (consulte la sección 4.4).

En personas gravemente inmunocomprometidas vacunadas de manera inadvertida con una vacuna que contiene virus del sarampión, se ha informado encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus del sarampión de la vacuna.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmunitaria del posible receptor de la vacuna.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible el tratamiento médico adecuado en caso de reacciones anafilácticas poco comunes después de la administración de la vacuna (consulte la sección 4.8).

Los adultos y adolescentes con antecedentes de alergias pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia o reacciones anafilactoides. Después de la vacunación, se recomienda un monitoreo estrecho para detectar los signos tempranos de dichas reacciones.

Dado que la vacuna de virus vivos contra el sarampión y la vacuna de virus vivos contra la parotiditis se producen en cultivo de células de embrión de pollo, las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, hinchazón de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o choque) después de la ingestión de huevo pueden tener un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato. Debe evaluarse cuidadosamente la posible relación riesgo-beneficio antes de considerar la vacunación en tales casos.

Se debe tener precaución en la administración de M-M-R II a personas con antecedentes personales o familiares de convulsiones, o antecedentes de lesión cerebral. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que puede ocurrir después de la vacunación (consulte la sección 4.8).

Los lactantes de 9 a 12 meses de edad vacunados con una vacuna que contiene virus del sarampión durante brotes de sarampión o por otros motivos pueden no responder a la vacuna debido a la presencia de anticuerpos circulantes de origen materno y/o a la inmadurez del sistema inmune (consulte las secciones 4.2 y 5.1).

Esta vacuna contiene 14.5 mg de sorbitol como excipiente. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben recibir esta vacuna.

Trombocitopenia

Esta vacuna debe administrarse por vía subcutánea a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que puede producirse sangrado después de una administración intramuscular en estas personas. Las personas con trombocitopenia actual pueden desarrollar trombocitopenia más grave después de la vacunación. Además, las personas que experimentaron trombocitopenia con la primera dosis de M-M-R II (o con sus vacunas componentes) pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. Puede evaluarse el estado serológico para determinar si se necesitan o no dosis adicionales de la vacuna. La relación entre posibles riesgos-beneficios debe evaluarse cuidadosamente antes de considerar la vacunación en tales casos (consulte la sección 4.8).

Otros

La vacunación puede considerarse en pacientes con inmunodeficiencias seleccionadas en las que los beneficios superan los riesgos (pacientes con VIH asintomático, deficiencias de la subclase IgG, neutropenia congénita, enfermedad granulomatosa crónica y enfermedades por deficiencia del complemento).

Los pacientes inmunocomprometidos que no tienen contraindicación para esta vacunación (consulte la sección 4.3) pueden no responder tan bien como los pacientes inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos pacientes pueden adquirir sarampión, parotiditis o rubéola en caso de contacto, a pesar de la administración adecuada de la vacuna. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis y rubéola.

La vacunación con M-M-R II puede no resultar en protección en todos los vacunados.

Transmisión

En la mayoría de las personas susceptibles se ha producido excreción de pequeñas cantidades de virus de la rubéola vivos atenuados de la nariz o la garganta entre 7 y 28 días después de la vacunación. No hay evidencia confirmada que indique que dicho virus se transmite a personas susceptibles que están en contacto con las personas vacunadas. En consecuencia, la transmisión a través del contacto personal cercano, aunque se acepta como una posibilidad teórica, no se considera un riesgo significativo; sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la rubéola de la vacuna a los bebés a través de la leche materna sin ninguna evidencia de enfermedad clínica (consulte la sección 4.6).

No hay informes de transmisión de la cepa Edmonston de Enders más atenuada del virus del sarampión o la cepa Jeryl Lynn del virus de la parotiditis de los vacunados a contactos susceptibles.

Interferencia con los análisis de laboratorio: consulte la sección 4.5.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Inmunoglobulina

No debe administrarse inmunoglobulina (Ig) de forma concomitante con M-M-R II.

La administración de inmunoglobulinas de manera concomitante con M-M-R II puede interferir con la respuesta inmunitaria esperada. La vacunación debe posponerse durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina sérica humana.

Debe evitarse la administración de hemoderivados que contengan anticuerpos contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola, incluidas las preparaciones de inmunoglobulinas, durante 1 mes después de una dosis de M-M-R II, a menos que se considere esencial.

Análisis de laboratorio

Se ha informado que las vacunas de virus vivos atenuados del sarampión, la parotiditis y la rubéola administradas de forma individual pueden provocar depresión temporal de la sensibilidad cutánea a la tuberculina. Por lo tanto, si se debe realizar una prueba de tuberculina, se debe administrar en cualquier momento antes, simultáneamente con, o 4 a 6 semanas después de la vacunación con M-M-R II.

Administración concomitante con otras vacunas

M-M-R II puede administrarse de manera concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada.

Los datos clínicos publicados respaldan la administración concomitante de la formulación anterior de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, EE. UU. (en adelante, MSD) con otras vacunas infantiles, incluidas DTaP (o DTwP), IPV (u OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tipo b), HIB-VHB (vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b y contra la hepatitis B) y VAR (varicela).

En función de los estudios clínicos con la vacuna tetravalente contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela y con la formulación previa de la vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD, M-M-R II se puede administrar de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. En estos estudios clínicos, se demostró que las respuestas inmunitarias no se vieron afectadas y que los perfiles de seguridad generales de las vacunas administradas fueron similares.

Dado que se ha demostrado que M-M-R II tiene perfiles de seguridad e inmunogenicidad similares a la formulación previa de la vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD, se puede considerar la experiencia con esta vacuna.

M-M-R II debe administrarse de manera concomitante en sitios de inyección separados, o un mes antes o después de la administración de otras vacunas de virus vivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con M-M-R II.

No se han realizado estudios con M-M-R II en mujeres embarazadas.

En una revisión de más de 3500 mujeres susceptibles que, sin saberlo, estaban en las primeras etapas del embarazo cuando se vacunaron con una vacuna que contenía el virus de la rubéola, no se notificó ningún caso de síndrome de rubéola congénita. La vigilancia posterior a la comercialización identificó un síndrome de rubéola congénita asociado a una cepa de la vacuna contra la rubéola tras la vacunación accidental de una mujer embarazada con una vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

No se han documentado daños fetales cuando se han administrado vacunas contra el sarampión o la parotiditis a mujeres embarazadas.

La vacunación inadvertida de mujeres que no sabían que estaban embarazadas con vacunas que contienen el virus del sarampión, la parotiditis o la rubéola no debe ser un motivo para la interrupción del embarazo.

Se debe evitar el embarazo durante 1 mes después de la vacunación. Se debe aconsejar a las mujeres que planean quedar embarazadas que demoren el embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado en estudios que las mujeres en período de lactancia después del parto que han recibido vacunas de virus vivos atenuados contra la rubéola pueden secretar el virus en la leche materna y transmitirlo a los lactantes. En los lactantes con evidencia serológica de infección por el virus de la rubéola, ninguno tuvo enfermedad sintomática. Se desconoce si el virus de la vacuna contra el sarampión o la parotiditis se secreta en la leche materna humana; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra M-M-R II a una mujer en período de lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado a M-M-R II en estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se espera que M-M-R II no tenga influencia o tenga una influencia insignificante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, se administró M-M-R II a 1965 niños (consulte la sección 5.1), y el perfil de seguridad general fue comparable al de la formulación anterior de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD.

En un estudio clínico, 752 niños recibieron M-M-R II, ya sea por vía intramuscular o subcutánea. El perfil de seguridad general de cualquiera de las vías de administración fue comparable, aunque las reacciones en el lugar de la inyección fueron menos comunes en el grupo IM (15,8%) en comparación con el grupo SC (25,8%).

Se evaluaron todas las reacciones adversas en 1940 niños. Entre estos niños, se observaron las reacciones adversas relacionadas con la vacuna, resumidas en la sección b, después de la vacunación con M-M-R II (sin incluir informes aislados con una frecuencia $< 0,2\%$).

En comparación con la primera dosis, una segunda dosis de M-M-R II no está asociada con un aumento en la incidencia y gravedad de los síntomas clínicos, incluidos aquellos que sugieren una reacción de hipersensibilidad.

Además, se han informado otras reacciones adversas con el uso posterior a la comercialización de M-M-R II y/o en estudios clínicos y el uso posterior a la comercialización de las formulaciones previas de vacunas monovalentes y combinadas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricadas por MSD, independientemente de la causalidad o la frecuencia, y se resumen en la sección b. La frecuencia de estos eventos adversos se califica como “desconocida” cuando no puede estimarse en función de los datos disponibles. Estos datos se informaron en función de más de 400 millones de dosis distribuidas en todo el mundo.

Las reacciones “adversas” más comunes informadas con el uso de M-M-R II fueron: fiebre ($38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o más); reacciones en el lugar de la inyección que incluyeron dolor, hinchazón y eritema.

b. Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican bajo encabezados de frecuencia usando la siguiente convención: [muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)]

Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores o infección viral	Poco comunes
Meningitis aséptica [†] , sarampión atípico, epididimitis, orquitis, otitis media, parotiditis, rinitis, panencefalitis esclerosante subaguda [†]	Desconocida
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	
Linfadenopatía regional, trombocitopenia	Desconocida
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados, como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico	Desconocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Llanto	Poco común
Irritabilidad	Desconocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Crisis convulsivas o convulsiones afebriles, ataxia, mareos, encefalitis [†] , encefalopatía [†] , convulsión febril (en niños), síndrome de Guillain-Barré, cefalea, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión (MIBE) (consulte la sección 4.3), parálisis ocular, neuritis óptica, parestesia, polineuritis, polineuropatía, neuritis retrobulbar, síncope	Desconocida
<i>Trastornos oculares</i>	
Conjuntivitis, retinitis	Desconocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
Sordera nerviosa	Desconocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	
Rinorrea	Poco común
Espasmo bronquial, tos, neumonía, neumonitis (consulte la sección 4.3), dolor de garganta	Desconocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea o vómitos	Poco comunes
Náuseas	Desconocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción morbiliforme u otra erupción	Comunes
Urticaria	Poco común
Paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, granuloma cutáneo (asociado con el virus de la rubéola de origen vacunal)	Desconocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos</i>	
Artritis [†] y/o artralgia [†] (generalmente transitoria y rara vez crónica), mialgia	Desconocida
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</i>	
Fiebre (38,5 °C o más), eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección	Muy comunes
Moretones en el lugar de la inyección	Comunes
Erupción en el lugar de la inyección	Poco común

Ardor y/o escozor de corta duración en el lugar de la inyección, malestar general, papilitis, edema periférico, hinchazón, sensibilidad, vesículas en el lugar de la inyección, roncha y exacerbación en el lugar de la inyección	Desconocida
<i>Trastornos vasculares</i>	
Vasculitis	Desconocida

† consulte la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Meningitis aséptica

Se han informado casos de meningitis aséptica después de la vacunación contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre otras cepas de las vacunas contra la parotiditis y la meningitis aséptica, no hay evidencia de que la cepa Jeryl Lynn de la vacuna contra la parotiditis se relacione con la meningitis aséptica.

Encefalitis y encefalopatía

En personas gravemente inmunocomprometidas vacunadas de manera inadvertida con una vacuna que contiene el virus del sarampión se ha informado encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencias directas de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión (consulte la sección 4.3); también se ha informado infección diseminada por el virus de la vacuna contra la parotiditis y la rubéola.

Panencefalitis esclerosante subaguda

No hay evidencia de que la vacuna contra el sarampión pueda causar panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE). Ha habido informes de SSPE en niños que no tenían antecedentes de infección por sarampión de tipo salvaje, pero que recibieron la vacuna contra el sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos y controles realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra la SSPE mediante la prevención del sarampión con su riesgo inherente de SSPE.

Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o la artritis (generalmente transitoria y rara vez crónica) y la polineuritis son características de la infección por rubéola de tipo salvaje, y varían en frecuencia y gravedad con la edad y el sexo, siendo mayor en mujeres adultas y menor en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en las articulaciones son generalmente poco comunes (0-3%) y de corta duración. En las mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (del 12% al 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de mayor duración. Los síntomas pueden persistir durante meses o, en raras ocasiones, durante años. En las adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias en cuanto a la incidencia entre las observadas en niños de ambos sexos y en mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (de 35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

Artritis crónica

La artritis crónica se ha asociado con infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus y/o antígeno viral persistentes aislados de los tejidos del cuerpo. Solo rara vez los receptores de la vacuna han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo/beneficio del producto medicinal.

4.9. Sobredosis

Se informó la administración de una dosis más alta que la recomendada de M-M-R II en raras ocasiones, y el perfil de reacciones adversas fue comparable al observado con la dosis recomendada de M-M-R II.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna viral, código ATC J07BD52

Evaluación de inmunogenicidad y eficacia clínica

Un estudio comparativo en 1279 sujetos que recibieron M-M-R II o la formulación anterior (fabricada con albúmina sérica humana) de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD demostró una inmunogenicidad y seguridad similares entre los 2 productos.

En estudios clínicos en los que participaron 284 niños triplemente seronegativos, de 11 meses a 7 años de edad, se demostró que la formulación anterior de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD es altamente inmunogénica y generalmente bien tolerada. En estos estudios, una única inyección de la vacuna indujo anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (HI) contra el sarampión en el 95%, anticuerpos neutralizantes contra la parotiditis en el 96% y anticuerpos HI contra la rubéola en el 99% de las personas susceptibles.

Evaluación de la inmunogenicidad en niños de 9 a 12 meses de edad al momento de la primera dosis

Se realizó un estudio clínico con la vacuna tetravalente contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela fabricada por MSD administrada con un esquema de 2 dosis, con 3 meses de diferencia entre dosis, a 1620 sujetos sanos de 9 a 12 meses de edad al momento de la primera dosis. El perfil de seguridad después de las dosis 1 y 2 fue generalmente comparable para todas las cohortes etarias.

En el conjunto de análisis completo (sujetos vacunados independientemente de su título de anticuerpos al inicio), se obtuvieron altas tasas de seroprotección de > 99% para la parotiditis y la rubéola después de la dosis 2, independientemente de la edad de la persona vacunada en la primera dosis. Después de 2 dosis, las tasas de seroprotección contra el sarampión fueron del 98,1% cuando se administró la primera dosis a los 11 meses, en comparación con el 98,9% cuando se administró la primera dosis a los 12 meses (se cumplió el objetivo de no inferioridad del estudio). Después de dos dosis, las tasas de seroprotección contra el sarampión fueron del 94,6% cuando se administró la primera dosis a los 9 meses, en comparación con el 98,9% cuando se administró la primera dosis a los 12 meses (no se cumplió el objetivo de no inferioridad del estudio).

Las tasas de seroprotección contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola para el conjunto de análisis completo se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasas de seroprotección contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola 6 semanas después de la dosis 1 y 6 semanas después de la dosis 2 de la vacuna tetravalente contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela fabricada por MSD - Conjunto de análisis completo

Valencia (nivel de seroprotección)	Punto cronológico	Dosis 1 a los 9 meses / Dosis 2 a los 12 meses N = 527	Dosis 1 a los 11 meses / Dosis 2 a los 14 meses N = 480	Dosis 1 a los 12 meses / Dosis 2 a los 15 meses N = 466
		Tasas de seroprotección [IC del 95%]	Tasas de seroprotección [IC del 95%]	Tasas de seroprotección [IC del 95%]
Sarampión (título ≥255 mUI/ mL)	Después de la dosis 1	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	Después de la dosis 2	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
Parotiditis (título ≥10 unidades de Ac ELISA /mL)	Después de la dosis 1	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	Después de la dosis 2	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
Rubéola (título ≥10 UI/mL)	Después de la dosis 1	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	Después de la dosis 2	99,4% [98,3; 99,9]	99,4% [98,1; 99,9]	99,6% [98,4; 99,9]

El promedio geométrico de los títulos (GMT) después de la dosis 2 contra la parotiditis y la rubéola fue comparable en todas las categorías etarias, mientras que el GMT contra el sarampión fue más bajo en los sujetos que recibieron la primera dosis a los 9 meses de edad en comparación con los sujetos que recibieron la primera dosis a los 11 o 12 meses de edad.

Un estudio comparativo en 752 sujetos que recibieron M-M-R II por vía intramuscular o subcutánea demostró un perfil de inmunogenicidad similar entre ambas vías de administración.

Se estableció la eficacia de los componentes de la formulación anterior de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD en una serie de estudios de campo controlados, doble ciego, que demostraron un alto grado de eficacia protectora proporcionada por los componentes individuales de la vacuna. Estos estudios también establecieron que la seroconversión en respuesta a la vacunación contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fue paralela a la protección de estas enfermedades.

Vacunación posterior a la exposición

La vacunación de personas expuestas al sarampión de tipo salvaje puede proporcionar cierta protección si la vacuna puede administrarse dentro de las 72 horas posteriores a la exposición. Sin embargo, si la vacuna se administra unos días antes de la exposición, se puede proporcionar una protección sustancial. No hay evidencia concluyente de que la vacunación de personas expuestas recientemente a parotiditis de tipo salvaje o rubéola de tipo salvaje proporcione protección.

Efectividad

Se han distribuido más de 400 millones de dosis de la formulación anterior de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fabricada por MSD en todo el mundo (de 1978 a 2003). El uso generalizado de un esquema de vacunación de 2 dosis en los Estados Unidos y países como Finlandia

y Suecia ha llevado a una reducción > 99% en la incidencia de cada una de las 3 enfermedades en cuestión.

Mujeres adolescentes y adultas no embarazadas

Está indicada la vacunación de mujeres adolescentes y adultas en edad fértil no embarazadas susceptibles con la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola si se observan ciertas precauciones (consulte las secciones 4.4 y 4.6). Vacunar a mujeres pospuberales susceptibles les confiere protección individual contra la adquisición de una infección posterior por rubéola durante el embarazo, lo que, a su vez, previene la infección del feto y el consecuente daño congénito por rubéola.

Las personas no vacunadas previamente mayores de 9 meses que estén en contacto con mujeres embarazadas susceptibles deben recibir la vacuna contra la rubéola de virus vivos atenuados (como M-M-R II o una vacuna monovalente contra la rubéola) para reducir el riesgo de exposición de la mujer embarazada.

Personas con probabilidades de ser susceptibles a la parotiditis y la rubéola

La vacuna M-M-R II se prefiere para la vacunación de personas con probabilidades de ser susceptibles a la parotiditis y la rubéola. Las personas que requieren vacunación contra el sarampión pueden recibir M-M-R II independientemente de su estado inmunitario contra la parotiditis o la rubéola si no se dispone de una vacuna monovalente contra el sarampión.

Administración concomitante

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo V114-029), se aleatorizó a 1720 lactantes sanos para recibir Vaxneuvance (una vacuna antineumocócica conjugada (PCV) 15-valente) o una PCV 13-valente. Los lactantes también recibieron vacunas pediátricas estándar, incluida M-M-R II, que se administró de manera concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada entre los 12 y los 15 meses de edad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

5.3. Datos de seguridad preclínicos

No se han realizado estudios preclínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Sorbitol

Fosfato de sodio, monobásico

Fosfato de sodio, dibásico

Fosfato de potasio, monobásico

Fosfato de potasio, dibásico

Sacarosa

Gelatina hidrolizada (porcina)

Medio 199 con sales de Hanks

Medio esencial mínimo, Eagle (MEM)

L-glutamato monosódico

Neomicina

Rojo de fenol
Bicarbonato de sodio

Solvente
Agua inyectable

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, la vacuna no debe mezclarse con otros productos medicinales.

6.3. Vida útil

Dos (2) años.

Después de la reconstitución, la vacuna debe usarse de inmediato; sin embargo, se ha demostrado la estabilidad en uso durante 8 horas cuando se refrigera entre 2°C y 8°C.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar y transportar refrigerada (entre 2°C y 8°C).

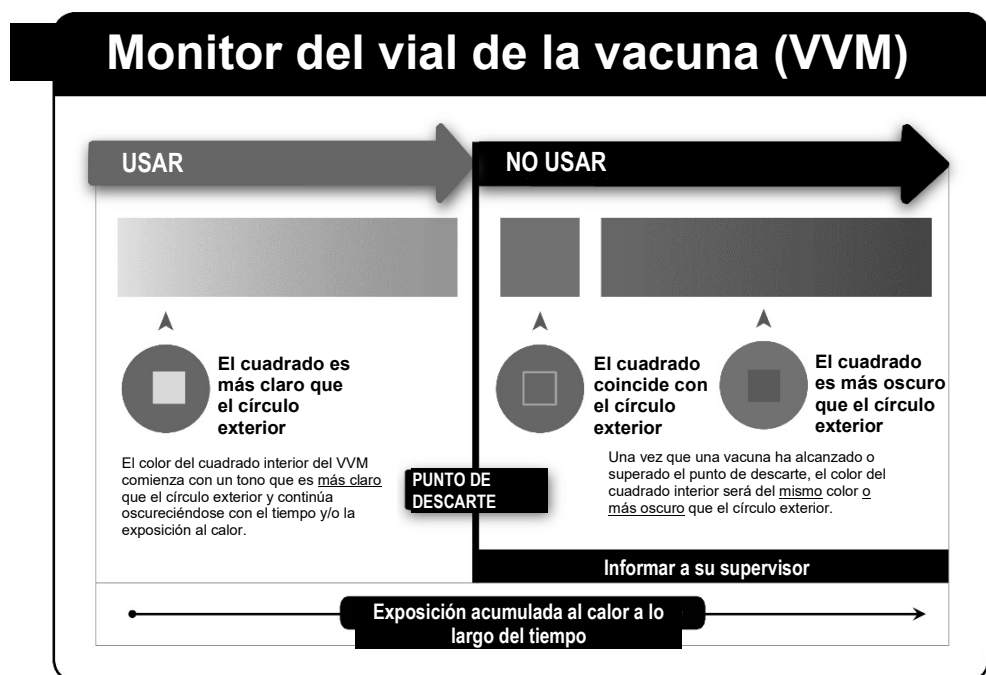
No congelar.

Mantener el vial de polvo en la caja exterior para protegerlo de la luz.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del producto medicinal, consulte la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

M-M-R II se suministra como una caja de 10 viales de dosis única de vacuna liofilizada y una caja de 10 viales de diluyente.

Fig. 1 Monitor del vial de la vacuna

Los monitores de los viales de las vacunas (VVM) están en la tapa de M-M-R II fabricada por Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, EE. UU. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un VVM. Este es un punto sensible al tiempo y a la temperatura que proporciona un indicio del calor acumulado al que se ha expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del VVM es simple. Concéntrese en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el color del anillo, entonces se puede usar la vacuna. Tan pronto como el color del cuadrado central sea del mismo color que el anillo o de un color más oscuro que el anillo, el vial debe desecharse.

6.6. Precauciones especiales para desechar y otro tipo de manejo

Para reconstituir, utilice el solvente suministrado. El solvente es un líquido transparente e incoloro. Antes de mezclar con el solvente, el polvo es una torta cristalina compacta de color amarillo claro. Una vez completamente reconstituida, la vacuna es un líquido amarillo transparente.

Es importante utilizar una jeringa y una aguja estériles diferentes para cada paciente con el fin de prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Instrucciones para la reconstitución

Extraiga todo el volumen de solvente en una jeringa que se usará para su reconstitución e inyección. Inyecte todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agite suavemente para mezclar bien. La vacuna reconstituida no debe usarse si se observa alguna partícula o si el aspecto del solvente o polvo o de la vacuna reconstituida difiere de lo descrito anteriormente.

Extraiga todo el contenido del vial de la vacuna reconstituida en la misma jeringa e inyecte todo el volumen.

Si se proporcionan dos agujas: use una aguja para reconstituir la vacuna y la otra para su administración a la persona que se va a vacunar.

Todo producto medicinal no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.