

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

M-M-RVAXPRO pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon  
M-M-RVAXPRO pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder (levende)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) av den rekonstituerte vaksinen inneholder:

Meslingvirus<sup>1</sup> Enders' Edmonston-stamme (levende, svekket), ikke mindre enn  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*  
Parotittvirus<sup>1</sup> Jeryl Lynn™ [nivå B]-stamme (levende, svekket), ikke mindre enn  $12,5 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*  
Rubellavirus<sup>2</sup> Wistar RA 27/3-stamme (levende, svekket), ikke mindre enn  $1 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>\*

\*50 % tissue culture infectious dose

<sup>1</sup> produsert i kyllingembryoceller.

<sup>2</sup> produsert i humane diploide lungefibroblaster (WI-38).

Vaksinen kan inneholde spor av rekombinant humant albumin (rHA).

Denne vaksinen inneholder spormengder av neomycin. Se pkt. 4.3.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Vaksinen inneholder 14,5 mg sorbitol per dose. Se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

Før rekonstituering er pulveret en lys gul kompakt krystallinsk kake, og væsken er klar og fargeløs.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

M-M-RVAXPRO brukes som profylakse mot meslinger, kusma og røde hunder hos personer fra 12 måneders alder (se pkt. 4.2).

M-M-RVAXPRO kan administreres til spedbarn fra 9 måneders alder ved spesielle omstendigheter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Til bruk ved meslingutbrudd, etter smitteeksponering eller til bruk hos tidligere uvaksinerte personer over 9 måneders alder som er i kontakt med smittemottagelige gravide kvinner og personer som sannsynligvis kan være mottagelige for kusma og røde hunder, se pkt. 5.1.

M-M-RVAXPRO skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

- Personer fra 12 måneders alder eller eldre:  
Personer fra 12 måneders alder eller eldre skal få en dose på en valgt dato. Dose nummer to kan gis minst 4 uker etter den første dosen, i henhold til offisielle anbefalinger. Den andre dosen er ment for de som av en eller annen årsak ikke har respondert på den første dosen.
- Spedbarn mellom 9 og 12 måneder:  
Data vedrørende immunogenitet og sikkerhet viser at M-M-RVAXPRO kan administreres til spedbarn mellom 9 og 12 måneder i henhold til offisielle anbefalinger eller når det vurderes å være nødvendig med tidlig beskyttelse (f.eks. barnehage, sykdomsutbrudd eller reise til et område med høy forekomst av meslinger). Disse spedbarna skal revaksineres mellom 12 og 15 måneders alder. En ekstra dose med vaksine som inneholder meslingvirus skal vurderes i henhold til offisielle anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Spedbarn under 9 måneders alder:  
Det foreligger ingen data vedrørende effekt og sikkerhet knyttet til bruken av M-M-RVAXPRO hos barn under 9 måneder.

### Administrasjonsmåte

Vaksinen skal injiseres intramuskulært (i.m.) eller subkutant (s.c.).

Foretrukne injeksjonssteder er lårets anterolaterale del hos yngre barn og deltamuskelområdet hos eldre barn, ungdom og voksne.

Denne vaksinen skal gis subkutant hos pasienter med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser.

For forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet og for instruksjoner om rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

**MÅ IKKE INJISERES INTRAVASKULÆRT.**

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor enhver vaksine mot meslinger, kusma eller røde hunder eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, inkludert neomycin (se pkt. 2 og 4.4).

Graviditet. Graviditet bør unngås i 1 måned etter vaksinasjon (se pkt. 4.6).

Vaksinasjonen bør utsettes ved enhver sykdom med feber > 38,5 °C.

Aktiv ubehandlet tuberkulose. Barn under behandling for tuberkulose har ikke opplevd forverring av sykdommen ved vaksinasjon med levende meslingvirusvaksine. Det finnes ingen studier som har rapportert om effekt av meslingvaksinasjon hos barn med ubehandlet tuberkulose.

Bloddyskrasi, leukemi, lymfomer av alle typer eller andre maligne neoplasmer som påvirker det hematopoetiske og lymfatiske systemet.

Pågående immunsuppressiv behandling (inkludert høye doser kortikosteroider). M-M-RVAXPRO er ikke kontraindisert hos personer som får topikale eller lavdoserte parenterale kortikosteroider (f.eks. for astmaprofylakse eller substitusjonsterapi).

Alvorlige humorale eller cellulære immunsviktiltstander (primære eller ervervede), f.eks. alvorlig kombinert immunsvikt, agammaglobulinemi og aids, eller symptomatisk hivinfeksjon eller en aldersspesifikk CD4+ T-lymfocytprosentandel hos barn yngre enn 12 måneder: CD4+ < 25 %, barn mellom 12 og 35 måneder: CD4+ < 20 %, barn mellom 36 og 59 måneder: CD4+ < 15 % (se pkt. 4.4).

Hos personer med svært nedsatt immunforsvar feilaktig vaksinert med meslingvirusholdig vaksine er det rapportert om meslinger-inklusionslegeme-encefalitt, pneumonitt og fatalt utfall som en direkte følge av vaksineoverført meslingvirusinfeksjon.

Familieanamnese med medfødt eller arvelig immunsvikt, med mindre det er påvist fungerende immunforsvar hos potensiell mottaker av vaksinen.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Som for alle injiserbare vaksiner skal egnet medisinsk behandling og overvåking alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter at vaksinen er gitt (se pkt. 4.8).

Voksne og ungdom med tidligere påviste allergier kan ha økt risiko for anafylaksi eller anafylaktoide reaksjoner. Nøye overvåkning anbefales etter vaksinasjon for å oppdage tidlige tegn på slike reaksjoner.

Levende mesling- og kusmavaksine er produsert i cellekulturer fra kyllingembryo. Derfor kan personer som tidligere har fått anafylaktiske, anafylaktoide eller andre straksallergiske reaksjoner (f.eks. elveblest, hevelse i munn og svelg, pustevansker, hypotensjon eller sjokk) etter inntak av egg, ha en økt risiko for umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner etter vaksinasjon. Det potensielle risikonytteforholdet skal vurderes nøye før vaksinasjon i slike tilfeller.

Det må utvises forsiktighet når man gir M-M-RVAXPRO til personer med individuell eller familiær anamnese med kramper eller med hjerneskade. Legen må være oppmerksom på temperaturstigningen som kan oppstå etter vaksinasjon (se pkt. 4.8).

Spedbarn fra 9 til 12 måneders alder som er vaksinert med en meslingvirusholdig vaksine ved meslingutbrudd eller av andre årsaker, kan mangle respons på vaksinen på grunn av sirkulerende antistoffer fra moren og/eller at immunsystemet ikke er fullt utviklet (se pkt. 4.2 og 5.1).

##### Trombocytopeni

Denne vaksinen bør gis subkutan til personer med trombocytopeni eller andre koaguleringsforstyrrelser fordi blødning kan forekomme etter intramuskulær injeksjon hos disse personene. Personer med trombocytopeni kan utvikle mer alvorlig trombocytopeni etter vaksinasjon. I tillegg kan personer som fikk trombocytopeni ved første dose med M-M-RVAXPRO (eller vaksiner med de enkelte komponentene), utvikle trombocytopeni ved gjentatte doser. Serologisk status kan vurderes for å bestemme om det er behov for ytterligere vaksinedoser. Det potensielle risikonytteforholdet bør vurderes nøye før vaksinasjon i slike tilfeller (se pkt. 4.8).

##### Annet

Vaksinasjon kan vurderes hos pasienter med utvalgte immunsvikt-tilstander der nytten er større enn risikoen (asymptomatiske hivpasienter, IgG-underklassedefekter, medfødt nøytropeni, kronisk granulomatøs sykdom og komplementmangelsykdommer).

Immunsvakkede pasienter som ikke har kontraindikasjoner for denne vaksinen (se pkt. 4.3), responderer muligens ikke like godt som immunkompetente pasienter. Derfor kan noen av disse

pasientene få meslinger, kusma eller røde hunder ved kontakt, på tross av riktig vaksineadministrering. Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn på meslinger, parotitt og rubella.

Vaksinasjon med M-M-RVAXPRO gir ikke nødvendigvis beskyttelse hos alle som vaksineres.

#### Overføring

Utskillelse av små mengder levende, svekket rubellavirus fra nese eller svelg har forekommet hos de fleste mottagelige personer 7 til 28 dager etter vaksinasjon. Det er ingen holdepunkter som indikerer at slike virus overføres til mottagelige personer som er i kontakt med de vaksinerte personene. Derfor anses ikke overføring via tett personlig kontakt som en signifikant risiko, selv om det er akseptert som en teoretisk mulighet. Overføring av røde hunder-vaksinevirus til barn via morsmelk er imidlertid dokumentert, men uten evidens for klinisk sykdom (se pkt. 4.6).

Det finnes ingen rapporter om overføring av den mer svekkede Enders' Edmonston-stammen av meslingvirus eller Jeryl Lynn™-stammen av kusmavirus fra vaksinerte personer til mottagelige kontakter.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

#### Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs så godt som "kaliumfritt".

#### Sorbitol (E 420)

Dette legemidlet inneholder 14,5 mg sorbitol i hver dose. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Interferens med laborietester: se pkt. 4.5.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Immunglobulin

Immunglobulin (Ig) skal ikke gis samtidig med M-M-RVAXPRO.

Administrering av immunglobuliner samtidig med M-M-RVAXPRO kan påvirke forventet immunrespons. Vaksinasjon bør utsettes i minst 3 måneder etter blod- eller plasmatransfusjoner eller administrering av humant immunglobulin.

Administrering av blodprodukter med antistoff mot mesling-, parotitt- eller rubellavirus, inkludert immunglobulinpreparater, bør unngås den første måneden etter en dose med M-M-RVAXPRO, med mindre det anses som strengt nødvendig.

#### Laborietester

Det er rapportert at vaksiner med levende, svekkede mesling-, parotitt- og rubellavirus gitt hver for seg kan gi en midlertidig undertrykkelse av tuberkulinreaksjon i huden. Dersom en tuberkulintest skal utføres, bør den derfor administreres enten før, samtidig med eller 4 til 6 uker etter vaksinasjon med M-M-RVAXPRO.

#### Bruk sammen med andre vaksiner

Hittil er det ikke gjennomført spesifikke studier på samtidig bruk av M-M-RVAXPRO og andre vaksiner. M-M-RVAXPRO har vist en sikkerhets- og immunogenitetsprofil lik den tidligere formuleringen av en kombinasjonsvaksine mot meslinger, kusma og røde hunder produsert av Merck & Co., Inc., og derfor kan erfaring med denne vaksinen legges til grunn for samtidig bruk.

Publiserte kliniske data støtter samtidig administrering av den tidligere formuleringen av mesling-, kuma- og rubellavaksinen som ble produsert av Merck & Co., Inc. med andre barnevaksiner, inkludert DTaP (eller DTwP), IPV (eller OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* type b), HIB-HBV (*Haemophilus influenza* type b med hepatitt B-vaksine) og varicellavaksine. M-M-RVAXPRO bør gis samtidig på separate injeksjonssteder eller en måned før eller etter andre vaksiner som inneholder levende virus.

Basert på kliniske studier med den tetravalente vaksinen mot meslinger, kuma, røde hunder og vannkopper og med den tidligere formuleringen av den kombinerte vaksinen mot meslinger, kuma og røde hunder produsert av Merck & Co., Inc. kan M-M-RVAXPRO administreres samtidig (men på separat injeksjonssted) med Prevenar og/eller hepatitt A-vaksine. I disse kliniske studiene ble det vist at immunresponsen var upåvirket, og at den generelle sikkerhetsprofilen til de injiserte vaksinene var sammenlignbare.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Gravide kvinner bør ikke vaksineres med M-M-RVAXPRO.

Det er ikke utført studier med M-M-RVAXPRO hos gravide kvinner. Det er ikke kjent om M-M-RVAXPRO kan gi fosterskade når det gis til en gravid kvinne eller kan påvirke reproduksjonsevnen.

Det er imidlertid ikke dokumentert fosterskade når mesling- eller kusmavaksine er gitt til gravide. Selv om en teoretisk risiko ikke kan utelukkes, er det ikke rapportert om noen tilfeller av medfødt rubella-syndrom hos over 3500 kvinner som var tidlig i svangerskapet, uten å vite det, da de ble vaksinert med vaksine som inneholdt rubella. Det er derfor ingen grunn til å avbryte svangerskapet ved feilaktig vaksinasjon med vaksine som inneholder meslinger, kuma eller rubella, av kvinner som var gravide uten å vite det.

Graviditet bør unngås i 1 måned etter vaksinasjon. Kvinner som planlegger å bli gravide, bør tilrådes å vente.

##### Amming

Studier har vist at kvinner som ammer og er vaksinert med vaksine mot rubella (levende), kan utskille viruset i morsmelk og overføre det til barn som ammes. Ingen barn med serologisk bevis på rubellainfeksjon hadde symptomatisk sykdom. Det er ikke kjent om mesling- eller parotittvaksinevirus utskilles i morsmelk, og derfor bør det utvises forsiktighet når M-M-RVAXPRO gis til en kvinne som ammer.

##### Fertilitet

M-M-RVAXPRO er ikke evaluert i fertilitetsstudier.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. M-M-RVAXPRO forventes å ha liten eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske forsøk ble M-M-RVAXPRO gitt til 1965 barn (se pkt. 5.1) der den generelle sikkerhetsprofilen var sammenlignbar med den tidligere formuleringen av vaksinen mot meslinger, kuma og røde hunder som er produsert av Merck & Co., Inc.

I et klinisk forsøk ble M-M-RVAXPRO gitt til 752 barn, enten intramuskulært eller subkutan. Den generelle sikkerhetsprofilen for hver av de to administrasjonsveiene var sammenlignbare, selv om reaksjoner rundt injeksjonsstedet forekom sjeldnere i i.m.-gruppen (15,8 %) sammenlignet med s.c.-gruppen (25,8 %).

Alle bivirkninger ble evaluert hos 1940 barn. Blant disse barna ble vaksinerelaterte bivirkninger, oppsummert i pkt. b, observert hos personer etter vaksinasjon med M-M-RVAXPRO (ekskludert isolerte rapporter med frekvens < 0,2 %).

Sammenlignet med den første dosen er en andre dose med M-M-RVAXPRO ikke forbundet med økt forekomst og alvorlighetsgrad av kliniske symptomer, inkludert slike som antyder overfølsomhet.

I tillegg er det rapportert, uten hensyn til årsakssammenheng eller frekvens, ytterligere bivirkninger av M-M-RVAXPRO fra bruk etter markedsføring og/eller fra kliniske studier samt etter markedsføring av tidligere formuleringer av enkeltkomponent- og kombinerte vaksiner mot meslinger, kusma og røde hunder produsert av Merck & Co., Inc. Disse er oppsummert i pkt. b. Frekvensen av disse bivirkningene er betegnet som «ikke kjent» når den ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data. Dataene ble rapportert på grunnlag av mer enn 400 millioner doser som er distribuert på verdensbasis.

De vanligste bivirkningene som er rapportert ved bruk av M-M-RVAXPRO er: feber (38,5 °C eller høyere), reaksjoner på injeksjonsstedet som smerte, hevelse og erytem.

#### b. Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er listet opp etter frekvens, der følgende konvensjon er brukt:

[Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)]

Bivirkninger	Frekvens
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Nasofaryngitt, infeksjon i øvre luftveier eller virusinfeksjon	Mindre vanlige
Aseptisk meningitt <sup>†</sup> , atypiske meslinger, epididymitt, orkitt, otitis media, parotitt, rhinitt, subakutt skleroserende panencefalitt <sup>†</sup>	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Regional lymfadenopati, trombocytopeni	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Anafylaktisk reaksjon, anafylaksi og beslektede fenomener som angionevrotisk ødem, ansiktsødem og perifert ødem	Ikke kjent
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Gråt	Mindre vanlige
Irritabilitet	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Afebrile kramper eller anfall, ataksi, svimmelhet, encefalitt <sup>†</sup> , encefalopati <sup>†</sup> , feberkramper (hos barn), Guillain-Barré syndrom, hodepine, meslinger-inklusionslegeme-encefalitt («measles inclusion body encephalitis» - MIBE) (se pkt. 4.3), okulær parese, optikusnevritt, parestesi, polynevritt, polynevropati, retrobulbær nevritt, synkope	Ikke kjent
<i>Øyesykdommer</i>	
Konjunktivitt, retinitt	Ikke kjent
<i>Sykdommer i øre- og labyrint</i>	
Nervedøvheter	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	

Rhinoré	Mindre vanlige
Bronkiale spasmer, hoste, pneumoni, pneumonitt (se pkt.4.3), sår hals	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Diaré eller oppkast	Mindre vanlige
Kvalme	Ikke kjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Meslingelignende utslett eller annet utslett	Vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige
Panniculitis, pruritus, purpura, hudindurasjon, Stevens-Johnsons syndrom	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Artritt <sup>†</sup> og/eller artralgi <sup>†</sup> (vanligvis forbigående og sjelden kronisk), myalgi	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Feber (38,5 °C eller høyere), erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet	Svært vanlige
Blåmerke på injeksjonsstedet	Vanlige
Utslett på injeksjonsstedet	Mindre vanlige
Kortvarig brenning og/eller stikking på injeksjonsstedet, utilpasshet, papillitt, perifert ødem, hevelse, ømhet, vesikler ved injeksjonsstedet, elveblestlignende utslett på injeksjonsstedet	Ikke kjent
<i>Karsykdommer</i>	
Vaskulitt	Ikke kjent

<sup>†</sup> se pkt. c

### c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Aseptisk meningitt

Tilfeller av aseptisk meningitt er rapportert etter vaksinasjon mot meslinger, kuma og røde hunder. Selv om en sannsynlig årsakssammenheng mellom andre stammer av kusmavaksinevirus og aseptisk meningitt er påvist, er det ingen bevis som forbinder Jeryl Lynn<sup>TM</sup>-kusmavaksine til aseptisk meningitt.

#### Encefalitt og encefalopati

Hos personer med alvorlig nedsatt immunforsvar som feilaktig har blitt vaksinert med meslingevirusholdig vaksine, er det rapportert om meslinger-inklusionslegeme-encefalitt, pneumonitt og fatalt utfall som en direkte følge av vaksineoverført meslingevirusinfeksjon (se pkt. 4.3). Vaksineoverført kuma- og røde hunder-infeksjon er også rapportert.

#### Subakutt skleroserende panencefalitt (SSPE)

Det foreligger ingen bevis for at meslingevaksine kan forårsake SSPE. Det har vært rapporter om SSPE hos barn som ikke hadde hatt infeksjon med villtype meslingevirus, men som fikk meslingevaksine. Noen av disse tilfellene kan ha vært forårsaket av uoppdagede meslinger i første leveår eller muligens som resultat av vaksinasjonen mot meslinger. Resultatene fra en retrospektiv case-control-studie utført av Center for Disease Control and Prevention i USA antyder at hovedeffekten av meslingevaksine har vært å beskytte mot SSPE ved å forebygge meslinger med sin iboende risiko for SSPE.

#### Artralgi og/eller artritt

Artralgi og/eller artritt (vanligvis forbigående og sjelden kronisk) og polynevritt er kjennetegn ved infeksjon med villtype rubellavirus, varierer i frekvens og alvorlighetsgrad med alder og kjønn, og er mest uttalt hos voksne kvinner og minst hos prepubertale barn. Etter vaksinasjon av barn er reaksjoner i leddene mindre vanlige (0-3 %) og av kort varighet. Hos kvinner er forekomsten av artritt og artralgi vanligvis høyere enn hos barn (12-20 %), og reaksjonene er ofte mer uttalte og av lengre varighet. Symptomer kan vedvare i måneder eller i sjeldne tilfeller i år. Hos tenåringsjenter har reaksjonene ofte

en frekvens mellom det som ses hos barn og voksne kvinner. Også hos eldre kvinner (35-45 år) tolereres disse reaksjonene vanligvis godt og påvirker sjelden normale aktiviteter.

#### Kronisk artritt

Kronisk artritt har vært forbundet med villtype rubellainfeksjon og har vært relatert til vedvarende virus og/eller virusantigen isolert fra kroppsvev. Kun i sjeldne tilfeller har vaksinemottakere utviklet kroniske leddsymptomer.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Administrering av høyere dose enn anbefalt av M-M-RVAXPRO ble sjelden rapportert, og bivirkningsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert ved anbefalt dose med M-M-RVAXPRO.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksine, ATC-kode: J07BD52.

#### Evaluering av immunogenitet og klinisk effekt

En komparativ studie med 1279 pasienter som fikk M-M-RVAXPRO eller den tidligere formuleringen (produsert med humant serumalbumin) av vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder produsert av Merck & Co., Inc., viste lignende immunogenitet og sikkerhet mellom de to legemidlene.

Kliniske studier av 284 trippelseronegative barn, i alderen 11 måneder til 7 år, viste at den tidligere formuleringen av vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder som ble produsert av Merck & Co., Inc., er svært immunogen og generelt godt tolerert. I disse studiene induserte en enkel injeksjon av vaksinen hemagglutinasjonshemmende (HI) meslingvirusantistoffer hos 95 %, parotittvirusnøytraliserende antistoffer hos 96 % og rubellavirus-HI-antistoffer hos 99 % av de mottakelige personene.

#### Evaluering av immunogenitet hos barn fra 9 til 12 måneder ved første dose

Det ble utført en klinisk studie med tetravalent vaksine mot meslinger, kuma, røde hunder og vannkopper produsert av Merck & Co., Inc., administrert etter et 2-doseskjema. Vaksinedosene ble gitt med 3 måneders mellomrom til 1620 friske personer som var mellom 9 og 12 måneder gamle ved første dose. Sikkerhetsprofilen etter dose 1 og 2 var generelt sammenlignbar for alle alderskohorter.

I det fullstendige analysesettet (vaksinerte personer uansett antistoffstatus i utgangspunktet) ble det sett høye responsfrekvenser (seroproteksjon > 99 %) for kuma og røde hunder etter dose 2, uansett alder på den vaksinerte ved første dose. Etter to doser var seroproteksjonen mot meslinger 98,1 % når den første dosen ble gitt ved 11 måneders alder, sammenlignet med 98,9 % når første dose ble gitt ved 12 måneders alder (studiemålet for «non-inferiority» ble oppfylt). Etter to doser var seroproteksjonen mot meslinger 94,6 % når den første dosen ble gitt ved 9 måneders alder, sammenlignet med 98,9 % når første dose ble gitt ved 12 måneders alder (studiemålet for «non-inferiority» ble ikke oppfylt).

Seroproteksjonsfrekvensen overfor meslinger, kuma og røde hunder for fullt analysesett er angitt i tabell 1.



Tabell 1: Beskyttelsesfrekvensen overfor meslinger, kusma og røde hunder 6 uker etter dose 1 og 6 uker etter dose 2 av den tetraivalente vaksinen mot meslinger, kusma, røde hunder og vannkopper produsert av Merck & Co., Inc. – Fullt analysesett

Valens (seroproteksjonsnivå)	Tidspunkt	Dose 1 ved 9 måneder / Dose 2 ved 12 måneder N= 527	Dose 1 ved 11 måneder / Dose 2 ved 14 måneder N= 480	Dose 1 ved 12 måneder / Dose 2 ved 15 måneder N= 466
		Seroproteksjons- frekvens [95 % KI]	Seroproteksjons- frekvens [95 % KI]	Seroproteksjons- frekvens [95 % KI]
<b>Meslinger</b> (titer $\geq$ 255 mIE/ml)	<b>Etter dose 1</b>	72.3% [68.2; 76.1]	87.6% [84.2; 90.4]	90.6% [87.6; 93.1]
	<b>Etter dose 2</b>	94.6% [92.3; 96.4]	98.1% [96.4; 99.1]	98.9% [97.5; 99.6]
<b>Kusma</b> (titer $\geq$ 10 ELISA Ab enheter/ml )	<b>Etter dose 1</b>	96.4% [94.4; 97.8]	98.7% [97.3; 99.5]	98.5% [96.9; 99.4]
	<b>Etter dose 2</b>	99.2% [98.0; 99.8]	99.6% [98.5; 99.9]	99.3% [98.1; 99.9]
<b>Røde hunder</b> (titer $\geq$ 10 IE/ml)	<b>Etter dose 1</b>	97.3% [95.5; 98.5]	98.7% [97.3; 99.5]	97.8% [96.0; 98.9]
	<b>Etter dose 2</b>	99.4% [98.3; 99.9]	99.4% [98.1; 99.9]	99.6% [98.4; 99.9]

De geometriske gjennomsnittstitrene (GMT) etter dose 2 mot kusma og røde hunder var sammenlignbare for alle alderskategorier, mens GMP mot meslinger var lavere hos personer som fikk første dose ved 9 måneders alder, sammenlignet med personer som fikk første dose ved 11 eller 12 måneders alder.

En sammenligningsstudie av 752 pasienter som fikk M-M-RVAXPRO enten intramuskulært eller subkutant, viste sammenlignbar immunogenetsprofil for begge administrasjonsveier.

Effekten av komponentene i den tidligere formuleringen av vaksine mot meslinger, kusma, og røde hunder som ble produsert av Merck & Co., Inc. ble bekreftet i en rekke dobbeltblinde, kontrollerte feltstudier, som viste en høy grad av beskyttelse induert av de enkelte vaksinekomponentene. Disse studiene viste også at serokonversjon som respons på vaksinasjon mot meslinger, kusma og røde hunder tilsvarte beskyttelsen fra disse sykdommene.

#### Vaksinasjon etter eksponering

Vaksinasjon av personer eksponert for villtype meslingvirus kan gi noe beskyttelse dersom vaksinen kan gis innen 72 timer etter eksponering. Hvis vaksinen gis noen få dager før eksponering kan det imidlertid oppnås betydelig beskyttelse. Det finnes ingen endelige holdepunkter for at vaksinasjon av personer nylig eksponert for villtype parotittvirus eller villtype rubellavirus vil gi beskyttelse.

#### Effekt

Mer enn 400 millioner doser av den tidligere formuleringen av vaksinen mot meslinger, kusma og røde hunder produsert av Merck & Co. Inc. er distribuert over hele verden (1978 til 2003). Omfattende bruk av 2-dosevaksinasjonsskjema i USA og i land som Finland og Sverige har ført til > 99 % reduksjon i forekomsten av tilfeller av hver av de 3 impliserte sykdommene.

#### Ikke-gravide unge og voksne kvinner

Immunisering av mottagelige ikke-gravide ungdommer og voksne kvinner i fruktbar alder med levende, svekket rubellavaksinevirus er indisert hvis det tas hensyn til visse forsiktighetsregler (se pkt. 4.4 og 4.6). Vaksinasjon av mottagelige postpubertale kvinner gir individuell beskyttelse mot senere smitte med rubellavirus under graviditet, som igjen hindrer infeksjon hos fosteret og dermed medfødt rubellaskade.

Tidligere uvaksinerte personer over 9 måneder som er i kontakt med mottagelige gravide kvinner, bør få en vaksine mot røde hunder (levende, svekket) (f.eks. M-M-RVAXPRO eller en enkeltkomponentvaksine mot røde hunder) for å redusere risikoen for eksponering av den gravide kvinnen.

#### Personer som kan være mottagelige for kusma og røde hunder

M-M-RVAXPRO foretrekkes til vaksinasjon av personer som kan være mottagelige for kusma og røde hunder. Personer som trenger vaksinasjon mot meslinger, kan få M-M-RVAXPRO uavhengig av sin immunstatus overfor parotitt- eller rubellavirus hvis en enkeltkomponentvaksine mot meslinger ikke er lett tilgjengelig.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke utført prekliniske studier.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpstoffer**

### Pulver

Sorbitol (E 420)

Natriumfosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Kaliumfosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ )

Sukrose

Hydrolysert gelatin

Medium 199 med Hanks salter

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Mononatrium-L-glutamat

Neomycin

Fenolrødt

Natriumbikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ )

Saltsyre (HCl) (for å justere pH)

Natriumhydroksid (NaOH) (for å justere pH)

### Væske

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Etter rekonstituering bør vaksinen brukes umiddelbart, men stabilitet er vist i 8 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset med pulveret i den ytre emballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### M-M-RVAXPRO med væske for rekonstituering i hetteglass:

Pulver i hetteglass (type I-glass) med propp (butylgummi) og væske i hetteglass (type I-glass) med propp (klorbutylgummi) i pakningsstørrelse på 1, 5 og 10.

### M-M-RVAXPRO med væske for rekonstituering i ferdigfylt sprøyte:

Pulver i et hetteglass (type I-glass) med en propp (butylgummi) og væske i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi), uten kanyle, i pakningsstørrelser på 1, 10 og 20.

Pulver i et hetteglass (type I-glass) med en propp (butylgummi) og væske i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med stempelpropp (klorbutylgummi) og beskyttelseshette (styren-butadiengummi), med en eller to løse kanyler i pakningsstørrelser på 1, 10 og 20.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før blanding med væsken er pulvervaksinen en lys gul kompakt krystallinsk kake. Væsken er en klar, fargeløs væske. Når vaksinen er fullstendig rekonstituert er den en klar gul væske.

Vaksinen rekonstitueres ved hjelp av væsken som følger med.

Det er viktig å bruke en separat steril sprøyte og kanyle til hver pasient for å unngå overføring av smittestoffer fra en person til en annen.

En kanyle bør brukes til rekonstituering og en separat ny kanyle til injeksjon.

### Instruksjoner for rekonstituering

#### M-M-RVAXPRO med væske for rekonstituering i hetteglass:

Trekk hele innholdet i hetteglasset med væske inn i en sprøyte som skal brukes til rekonstituering og injeksjon. Injiser hele innholdet i sprøyten inn i hetteglasset med pulver. Rist forsiktig for å blande godt.

Den rekonstituerte vaksinen må ikke brukes hvis det oppdages partikulært materiale eller hvis utseendet til væsken eller pulveret eller den rekonstituerte vaksinen avviker fra det som er beskrevet over.

**Det anbefales at vaksinen gis umiddelbart etter rekonstituering for å minimere tap av vaksinens styrke eller innen 8 timer dersom den oppbevares i kjøleskap.**

**Den rekonstituerte vaksinen skal ikke fryses.**

Trekk opp hele volumet av den rekonstituerte vaksinen fra hetteglasset til en sprøyte, bytt kanyle, og injiser hele volumet subkutant eller intramuskulært.

#### M-M-RVAXPRO med væske for rekonstituering i ferdigfylt sprøyte:

For å feste kanylen skal den plasseres fast på tuppen av sprøyten og sikres ved å rotere en kvart runde (90°).

Injiser hele innholdet i sprøyten med væsken inn i hetteglasset med pulver. Rist forsiktig for å blande godt.

Den rekonstituerte vaksinen må ikke brukes hvis det oppdages partikulært materiale eller hvis utseendet til væsken eller pulveret eller den rekonstituerte vaksinen avviker fra det som er beskrevet over.

**Det anbefales at vaksinen gis umiddelbart etter rekonstituering for å minimere tap av vaksinens styrke eller innen 8 timer dersom den oppbevares i kjøleskap.**

**Den rekonstituerte vaksinen skal ikke fryses.**

Trekk opp hele volumet av den rekonstituerte vaksinen fra hetteglasset til en sprøyte, bytt kanyle, og injiser hele volumet subkutant eller intramuskulært.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/337/001  
EU/1/06/337/002  
EU/1/06/337/005  
EU/1/06/337/006  
EU/1/06/337/007  
EU/1/06/337/008  
EU/1/06/337/009  
EU/1/06/337/010  
EU/1/06/337/011  
EU/1/06/337/012  
EU/1/06/337/013  
EU/1/06/337/014

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. mai 2006  
Dato for siste fornyelse: 5. mai 2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

17.06.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.