

M-M-RVAXPRO®

*Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo).*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

M-M-RVAXPRO polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia (vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, una dose (0,5 ml) contiene:

Virus del morbillo¹ ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*
Virus della parotite¹ ceppo Jeryl Lynn™ (Livello B) (vivo, attenuato)..non meno di $12,5 \times 10^3$ DICC₅₀*
Virus della rosolia² ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato).....non meno di 1×10^3 DICC₅₀*

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

² Prodotto su fibroblasti di polmone diploidi umani WI-38.

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).

Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipienti:

Il vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima della ricostituzione, la polvere è una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro ed il solvente è un liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

M-M-RVAXPRO è indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia in soggetti a partire dai 12 mesi di età (vedere paragrafo 4.2).

M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti a partire dai 9 mesi di età in circostanze speciali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'impiego in caso di focolai di morbillo, o per la vaccinazione in post-esposizione, o, per l'impiego in soggetti di età superiore ai 9 mesi precedentemente non vaccinati che sono in contatto con donne in stato di gravidanza suscettibili, e per persone possibilmente suscettibili all'infezione da parotite e rosolia, vedere paragrafo 5.1.

M-M-RVAXPRO deve essere impiegato sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi devono ricevere una dose ad una data stabilita. Una seconda dose può essere somministrata ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima dose in accordo alle raccomandazioni ufficiali. La seconda dose è indicata per soggetti che non hanno risposto alla prima dose in nessun modo.

Lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi:

Dati di immunogenicità e sicurezza mostrano che M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in accordo con le raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione precoce (ad es. asili, situazioni di epidemia, o un viaggio presso una regione con alta incidenza di morbillo).

Questi lattanti devono essere rivaccinati a 12-15 mesi. Deve essere tenuta in considerazione in accordo con le raccomandazioni ufficiali una dose addizionale di un vaccino contenente il morbillo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti sotto i 9 mesi di età:

Non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza circa l'impiego di M-M-RVAXPRO in bambini di età inferiore ai 9 mesi.

Metodo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC).

I siti preferiti di iniezione sono la regione antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e la regione deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

Il vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione.

Per le precauzioni da adottare prima della manipolazione o somministrazione del medicinale, e per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

NON INIETTARE PER VIA INTRAVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità a qualsiasi vaccino del morbillo, della parotite o della rosolia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti, inclusa la neomicina (vedere paragrafi 2, 4.4 e 6.1).

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualunque malattia con febbre $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

Tubercolosi attiva non trattata. Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando vaccinati con il vaccino a virus vivo del morbillo. Ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini tubercolotici non trattati.

Discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo, o altre neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico.

Terapia immunosoppressiva in corso (comprese dosi elevate di corticosteroidi). M-M-RVAXPRO non è controindicato nei soggetti che ricevono corticosteroidi per via topica o a basso dosaggio per via parenterale (ad es. per la profilassi dell'asma o per terapia sostitutiva).

Immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresi ipogammaglobulinemia e disgammaglobulinemia e AIDS, o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ < 25% (vedere paragrafo 4.4). Nei soggetti severamente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccिनico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del soggetto da vaccinare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Adulti ed adolescenti con anamnesi di allergie possono potenzialmente essere esposti ad un rischio aumentato di anafilassi o reazioni anafilattoidi. Si raccomanda un attento monitoraggio del paziente a seguito della vaccinazione per verificare l'eventuale comparsa dei primi sintomi di tali reazioni.

Poichè il vaccino vivo del morbillo ed il vaccino vivo della parotite sono prodotti su colture di cellule embrionali di pollo, le persone con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide, o altre reazioni immediate (ad es. orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova, possono essere soggette ad un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità di tipo immediato. In questi casi il rapporto rischio potenziale-beneficio dovrebbe essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione.

E' necessario porre la dovuta cautela nella somministrazione di M-M-RVAXPRO a soggetti con anamnesi individuale o familiare di convulsioni, o anamnesi di danno cerebrale. Il medico deve essere avvertito dell'aumento di temperatura che potrebbe comparire a seguito della vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Lattanti dai 9 ai 12 mesi di età, vaccinati con un vaccino contenente il morbillo durante epidemie di morbillo o per altri motivi, possono non rispondere al vaccino a causa della presenza di anticorpi circolanti di origine materna e/o a causa dell'imaturità del sistema immunitario (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Questo vaccino contiene 14,5 mg di sorbitolo come eccipiente. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo vaccino.

Trombocitopenia

Questo vaccino deve essere somministrato per via sottocutanea ai soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poichè in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

I soggetti con trombocitopenia in atto possono sviluppare una forma più grave di trombocitopenia a seguito della vaccinazione. Inoltre, i soggetti che hanno manifestato trombocitopenia dopo la prima dose di M-M-RVAXPRO (o dei suoi vaccini componenti) possono sviluppare trombocitopenia con dosi ripetute. Si può valutare lo stato sierologico per determinare se siano necessarie o meno ulteriori dosi di vaccino. In questi casi il rapporto potenziale rischio-beneficio deve essere attentamente valutato prima di procedere alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.8).

Altro

Soggetti per i quali è nota l'infezione da virus che causano immunodeficienza nell'uomo senza evidenza di immunodepressione possono essere vaccinati. Tuttavia, questi soggetti vaccinati devono essere attentamente monitorati rispetto a morbillo, parotite e rosolia, poichè la vaccinazione potrebbe essere meno efficace in questi pazienti rispetto a quelli non infettati da virus che causano immunodeficienza nell'uomo (vedere paragrafo 4.3).

Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato esacerbazione della malattia quando vaccinati con il vaccino a virus vivo del morbillo; ad oggi non sono stati riportati studi sull'effetto dei vaccini a virus del morbillo su bambini tubercolotici non trattati (vedere paragrafo 4.3).

La vaccinazione con M-M-RVAXPRO potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Trasmissione

L'escrezione di piccole quantità di virus della rosolia vivo attenuato dal naso o dalla gola è stata riscontrata nella maggior parte dei soggetti suscettibili 7-28 giorni dopo la vaccinazione. Non c'è alcuna evidenza confermata che indichi che questo virus possa essere trasmesso a persone suscettibili che sono in contatto con i soggetti vaccinati. Di conseguenza, la trasmissione attraverso stretto contatto personale, mentre è accettata quale possibilità teorica, non è considerata quale rischio significativo; tuttavia, la trasmissione del virus vaccinico della rosolia a lattanti attraverso il latte materno è stata documentata senza alcuna evidenza di malattia clinica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati riportati casi di trasmissione del ceppo più attenuato Enders Edmonston del virus del morbillo o del ceppo Jeryl Lynn™ del virus della parotite dai soggetti vaccinati ai soggetti suscettibili in contatto.

Interferenza con i test di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Immunoglobuline

Non somministrare immunoglobuline (IG) in concomitanza con M-M-RVAXPRO.

La somministrazione di immunoglobuline in concomitanza con M-M-RVAXPRO può interferire con la risposta immunitaria attesa. La vaccinazione deve essere posticipata di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma, o somministrazione di immunoglobuline sieriche umane.

La somministrazione di derivati del sangue contenenti anticorpi contro morbillo, parotite o rosolia, incluse le preparazioni di immunoglobuline, deve essere evitata nel primo mese successivo ad una dose di M-M-RVAXPRO, a meno che non venga ritenuta indispensabile.

Test di laboratorio

E' stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono deprimere temporaneamente la intradermo-reazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, bisognerebbe eseguirlo in qualunque momento prima della vaccinazione con M-M-RVAXPRO o altrimenti contemporaneamente o ancora da almeno da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Uso con altri vaccini

Attualmente nessuno studio specifico è stato condotto sull'uso concomitante di M-M-RVAXPRO con altri vaccini. Tuttavia, poichè è stato dimostrato che M-M-RVAXPRO ha un profilo di sicurezza ed immunogenicità simile a quello della precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc., l'esperienza acquisita con questo vaccino può essere considerata a supporto.

Dati clinici pubblicati supportano la somministrazione concomitante della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. con le altre vaccinazioni dell'infanzia, incluse DTaP (o DTwP), IPV (o OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* di tipo b), HIB-HBV (vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b con Epatite B), e VAR (varicella). M-M-RVAXPRO deve essere somministrato in siti di iniezione separati quando somministrato in concomitanza con altri vaccini a virus vivi oppure un mese prima o un mese dopo la somministrazione di altri vaccini a virus vivi.

Gli studi clinici condotti con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, e con la precedente formulazione del vaccino combinato del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc., hanno dimostrato che M-M-RVAXPRO può essere somministrato in concomitanza (ma in siti di iniezione separati) con: Prevenar e/o un vaccino dell'epatite A. Nel corso di tali studi clinici è stato dimostrato che le risposte immunitarie sono rimaste inalterate e che i profili globali di sicurezza dei vaccini somministrati sono risultati simili.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi con M-M-RVAXPRO in donne in stato di gravidanza. Non è noto se M-M-RVAXPRO può causare danno fetale quando somministrato a donne in stato di gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva. Pertanto, il vaccino non deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza; inoltre, la gravidanza deve essere evitata nei 3 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

Nel consigliare donne che vengono inavvertitamente vaccinate in gravidanza o che diventano gravide entro i 3 mesi successivi alla vaccinazione, il medico deve essere messo a conoscenza di quanto segue:

1. Nel corso di un'indagine durata 10 anni e che ha coinvolto più di 700 donne in stato di gravidanza alle quali era stato somministrato il vaccino antirosolia nei tre mesi antecedenti o seguenti il concepimento (189 delle quali avevano ricevuto il ceppo Wistar RA 27/3), nessun neonato ha presentato anomalie compatibili con la sindrome congenita da rosolia;
2. L'infezione da parotite durante il primo trimestre di gravidanza può aumentare il numero di aborti spontanei. Sebbene sia stato mostrato che il virus vaccinico della parotite sia in grado di infettare la placenta ed il feto, non vi è alcuna evidenza che ciò sia causa di malformazioni congenite nell'uomo;
3. I dati indicano che contrarre il morbillo selvaggio durante la gravidanza aumenta il rischio di danno fetale. Un aumento dell'incidenza di aborti spontanei, di nati morti, di difetti congeniti e di parti prematuri, è stato osservato a seguito dell'infezione da morbillo selvaggio durante la gravidanza. Non vi sono studi adeguati sul ceppo (vaccinico) attenuato del virus del morbillo somministrato in gravidanza. Tuttavia, sarebbe prudente presumere che il ceppo vaccinico del virus sia anch'esso in grado di indurre effetti avversi nel feto.

Nota: le raccomandazioni ufficiali possono variare per quel che riguarda la durata del periodo di attesa, dopo la vaccinazione, in cui si raccomanda di evitare la gravidanza.

Allattamento

Gli studi hanno mostrato che le donne vaccinate con il vaccino vivo attenuato della rosolia che allattano possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo ai lattanti. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia nessuno ha presentato malattia sintomatica. Non è noto se i virus vaccinici del morbillo o della parotite siano secreti nel latte umano; pertanto, si deve fare attenzione nel caso in cui si decida di somministrare M-M-RVAXPRO a donne che allattano.

Fertilità

M-M-RVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. E' atteso che M-M-RVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 1965 bambini (vedere paragrafo 5.1), ed il profilo generale di sicurezza era confrontabile con quello della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

In uno studio clinico, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 752 bambini per via intramuscolare oppure per via sottocutanea. Il profilo generale di sicurezza relativo ad entrambe le vie di somministrazione si è dimostrato comparabile, sebbene le reazioni al sito di iniezione fossero meno frequenti nel gruppo di bambini che avevano ricevuto il vaccino per via IM (15,8%) rispetto a quelli che lo avevano ricevuto per via SC (25,8%).

Tutte le reazioni avverse sono state valutate su 1940 bambini. In questi bambini le reazioni avverse correlate al vaccino, riportate nella sezione b, sono state osservate a seguito della somministrazione di M-M-RVAXPRO (ad esclusione di eventi isolati riportati con frequenza < 0,2%).

Quando confrontata rispetto alla prima dose, una seconda dose di M-M-RVAXPRO non è associata ad un aumento dell'incidenza e della gravità dei sintomi clinici inclusi quelli che suggeriscono una reazione di ipersensibilità.

Inoltre, sono disponibili e sono elencate nella sezione b (frequenza *non nota*) altre reazioni avverse riportate, senza evidenza di relazione causale o di frequenza, durante la sorveglianza post-marketing di M-M-RVAXPRO e/o durante gli studi clinici e la sorveglianza post-marketing delle precedenti formulazioni dei vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. Tali dati sono stati riportati sulla base di più di 400 milioni di dosi somministrate nel mondo.

Le più comuni reazioni avverse riportate con l'uso di M-M-RVAXPRO sono state: febbre (38,5°C o superiore); reazioni al sito di iniezione inclusi dolore, gonfiore ed eritema.

b. Lista delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse sono raggruppate sotto categorie di frequenza sulla base della seguente convenzione:

[Molto Comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)]

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori o infezione virale	Non comuni
Meningite asettica [†] , morbillo atipico, epididimite, orchite, otite media, parotite, rinite, panencefalite sclerosante subacuta [†]	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
linfadenopatia locale, trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico	Non nota
Disturbi psichiatrici	
Irritabilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Convulsioni o accessi senza febbre, atassia, capogiri, encefalite [†] , encefalopatia [†] , convulsione febbrile (nei bambini), sindrome di Guillain-Barré, cefalea, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (MIBE: <i>measles inclusion body encephalitis</i>) (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, neurite ottica, parestesia, polineurite, polineuropatia, neurite retrobulbare, sincope	Non nota
Patologie dell'occhio	
Congiuntivite, retinite	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Sordità neurosensoriale	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Rinorrea	Non comune
Spasmo bronchiale, tosse, polmonite, infiammazione polmonare (vedere paragrafo 4.3), mal di gola	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea o vomito	Non comuni
Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rash tipo morbillo o altro rash	Comuni
Orticaria	Non comune
Pannicolite, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson, prurito	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Artrite [†] e/o artralgia [†] (di solito transitoria e raramente cronica), mialgia	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Febbre ($38,5^{\circ}\text{C}$ o superiore), eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, gonfiore al sito di iniezione	Molto comuni

Ecchimosi al sito di iniezione	Comune
Rash al sito di iniezione	Non comune
Bruciore e/o sensazione di puntura di breve durata al sito di iniezione, febbre (38,5°C o superiore), malessere, papillite, edema periferico, gonfiore, dolorabilità, vescicole al sito di iniezione, livido e calore al sito di iniezione	Non nota
<i>Patologie vascolari</i>	
Vasculiti	Non nota

† vedere sezione c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

Sono stati riscontrati casi di meningite asettica a seguito della vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. Sebbene sia stata mostrata una relazione causale tra altri ceppi del vaccino della parotite e la meningite asettica, non esiste evidenza che correli il vaccino della parotite Jeryl Lynn™ alla meningite asettica.

Encefalite ed encefalopatia

Encefalite ed encefalopatia, escludendo la panencefalite sclerosante subacuta (SSPE), sono state riportate approssimativamente con una frequenza di 1 ogni 3 milioni di dosi di vaccino contenente morbillo prodotto da Merck & Co., Inc. La sorveglianza post-marketing su più di 400 milioni di dosi che sono state distribuite in tutto il mondo in quasi 25 anni (dal 1978 al 2003) indica che eventi avversi seri quali encefalite ed encefalopatia continuano ad essere segnalati raramente. In conclusione, in nessun caso è stato mostrato che queste reazioni siano state effettivamente procurate dal vaccino; tuttavia, i dati suggeriscono la possibilità che alcuni di questi casi possano essere determinati dai vaccini del morbillo.

Panencefalite sclerosante subacuta

Non esiste alcuna evidenza che il vaccino del morbillo possa causare SSPE. Sono stati riportati casi di SSPE nei bambini che non avevano una storia di infezione da morbillo selvaggio ma che avevano ricevuto il vaccino del morbillo. Alcuni di questi casi possono essere ricondotti ad episodi di morbillo non diagnosticati nel primo anno di vita, oppure è possibile che siano dipesi dalla vaccinazione antimorbillo. I risultati di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto negli USA nei *Centers for Disease Control and Prevention* mostrano che l'effetto globale del vaccino del morbillo è stato quello di proteggere nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo e del rischio ad esso associato di SSPE.

Artralgia e/o artrite

Artralgia e/o artrite (di solito transitoria e raramente cronica), e polineurite sono sintomi di infezione da rosolia di tipo selvaggio e variano in frequenza e gravità con l'età e con il sesso, essendo più ricorrenti nelle donne adulte e meno nei bambini in età prepuberale. A seguito della vaccinazione nei bambini, reazioni alle articolazioni sono generalmente non comuni (0-3%) e di breve durata. Nelle donne i livelli di incidenza di artrite e di artralgia sono di solito superiori a quelli osservati nei bambini (12-20%), e le reazioni tendono ad essere più accentuate e di durata maggiore. I sintomi possono persistere per alcuni mesi o, in rare occasioni, per anni. Nelle ragazze adolescenti le reazioni sembrano essere di incidenza intermedia tra quelle osservate nei bambini e nelle donne adulte. Anche nelle donne più grandi (35-45 anni) queste reazioni sono generalmente ben tollerate ed interferiscono raramente con le normali attività.

Artrite cronica

L'artrite cronica è stata associata all'infezione da rosolia di tipo selvaggio ed è stata correlata al persistere del virus e/o dell'antigene virale isolato nei tessuti dell'organismo. Solo raramente i componenti del vaccino hanno provocato lo sviluppo di sintomi cronici alle articolazioni.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di una dose maggiore di quella raccomandata di M-M-RVAXPRO è stata riportata raramente ed il profilo di reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di M-M-RVAXPRO.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD52

Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia clinica

Uno studio comparativo su 1279 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO o la precedente formulazione (prodotta con albumina sierica umana) del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. ha dimostrato una immunogenicità e sicurezza simili tra i due prodotti.

Studi clinici condotti su 284 bambini sieronegativi per le tre malattie, di età compresa tra 11 mesi e 7 anni, hanno dimostrato che la precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. è altamente immunogenica e generalmente ben tollerata. In questi studi una singola somministrazione del vaccino ha indotto anticorpi del morbillo inibenti l'emoagglutinina (HI: *hemagglutination-inhibition*) nel 95% dei soggetti suscettibili, anticorpi neutralizzanti la parotite nel 96% dei soggetti suscettibili ed anticorpi della rosolia HI nel 99% dei soggetti suscettibili.

Valutazione dell'immunogenicità in soggetti di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose

E' stato condotto uno studio clinico con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato secondo una schedula a 2 dosi con dosi somministrate a 3 mesi di distanza, su 1.620 soggetti sani di età compresa tra 9 e 12 mesi al momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo le dosi 1 e 2 è stato generalmente confrontabile per tutte le coorti di età.

Nell'analisi complessiva del set di dati (soggetti vaccinati a prescindere dal loro titolo anticorpale basale) è risultato che alti tassi di risposta anticorpale > 99% sono stati indotti nei confronti della parotite e della rosolia dopo la dose 2, a prescindere dall'età del soggetto vaccinato al momento della prima dose. Dopo 2 dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 98,1% quando la prima dose era somministrata ad 11 mesi di età rispetto a 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità raggiunto).

Dopo 2 dosi, i tassi di sieroprotezione contro il morbillo sono stati del 94,6% quando la prima dose era somministrata ad 9 mesi di età rispetto a 98,9% quando la prima dose era somministrata a 12 mesi di età (obiettivo dello studio di non-inferiorità non raggiunto).

I tassi di sieroprotezione nei confronti del morbillo, della parotite e della rosolia nell'analisi complessiva del set di dati sono forniti nella Tabella 1.

Tabella 1: Tassi di sieroprotezione nei confronti di morbillo, parotite, e rosolia, 6 settimane dopo la dose 1 e 6 settimane dopo la dose 2 del vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc. – Analisi complessiva del set di dati

Valenza (livelli di sieroprote- zione)	Tempo di valuta- zione	Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527	Dose 1 a 11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480	Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466
		Tasso di sieroprotezione [95% IC]	Tasso di sieroprotezione [95% IC]	Tasso di sieroprotezione [95% IC]
Morbillo (titolo ≥ 255 mUI/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]
Parotite (titolo ≥ 10 ELISA Ab unità/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]
Rosolia (titolo ≥ 10 UI/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]

Dopo 2 dosi, i titoli geometrici medi (GMT) per parotite e rosolia erano confrontabili per tutte le classi di età, mentre le GMT per morbillo erano inferiori nei soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 9 mesi di età rispetto ai soggetti che avevano ricevuto la prima dose a 11 o 12 mesi di età.

In uno studio comparativo condotto su 752 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO per via intramuscolare o sottocutanea è stato dimostrato un profilo di sicurezza simile per entrambe le vie di somministrazione.

L'efficacia delle componenti della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. è stata stabilita in una serie di studi di campo controllati in doppio-cieco che hanno dimostrato un alto grado di efficacia protettiva garantita dalle singole componenti del vaccino. Questi studi hanno anche stabilito che la sieroconversione in risposta alla vaccinazione contro il morbillo, la parotite e la rosolia rifletteva la protezione da queste malattie.

Vaccinazione in post-esposizione

La vaccinazione in soggetti esposti al morbillo selvaggio può fornire una certa protezione se il vaccino viene somministrato entro 72 ore dopo l'esposizione. Se, tuttavia, il vaccino viene somministrato pochi giorni prima dell'esposizione, può essere garantita una protezione sostanziale. Non esiste un'evidenza conclusiva che la vaccinazione di individui da poco tempo esposti alla parotite ed alla rosolia selvaggia fornirà loro protezione.

Efficacia nella pratica clinica

Più di 400 milioni di dosi della precedente formulazione di vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia, prodotto da Merck & Co., Inc. sono state distribuite nel mondo (dal 1978 al 2003). L'impiego diffuso di una schedula vaccinale a 2 dosi negli Stati Uniti ed in paesi quali la Finlandia e la Svezia ha portato ad una riduzione > 99% dell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie interessate.

Ragazze adolescenti e donne adulte non in stato di gravidanza

La vaccinazione di donne suscettibili non in gravidanza adolescenti ed adulte in età fertile con il vaccino a virus vivo attenuato della rosolia è indicata a condizione che specifiche precauzioni siano adottate (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La vaccinazione di donne suscettibili di età post-puberale conferisce una protezione individuale contro infezioni da rosolia contratte successivamente durante la gravidanza, che, a sua volta, previene l'infezione del feto ed il conseguente danno da rosolia congenita.

I soggetti precedentemente non vaccinati di età superiore a 9 mesi che sono in contatto con donne in stato di gravidanza suscettibili dovrebbero ricevere un vaccino contenente il virus della rosolia vivo attenuato (come M-M-RVAXPRO o un vaccino della rosolia monovalente) al fine di ridurre il rischio di esposizione della donna in stato di gravidanza.

Individui probabilmente suscettibili alla parotite ed alla rosolia

M-M-RVAXPRO è preferibile per la vaccinazione di persone possibilmente suscettibili alla parotite e alla rosolia. Individui che richiedono la vaccinazione contro il morbillo possono essere vaccinati con M-M-RVAXPRO senza tener conto del loro stato immunitario verso la parotite e la rosolia nel caso in cui un vaccino monovalente del morbillo non sia prontamente disponibile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sorbitolo
Sodio fosfato
Potassio fosfato
Saccarosio
Gelatina idrolizzata
Medium 199 con sali di Hanks
Medium minimo di Eagle (MEM)
Sodio L-glutammato
Neomicina
Rosso Fenolo
Sodio bicarbonato
Acido Cloridrico (per stabilizzare il pH)
Idrossido di Sodio (per stabilizzare il pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente; tuttavia la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino di polvere nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con ago presaldato, con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio copriago (gomma naturale), in confezioni da 1 e 10.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), senza ago, in confezioni da 1, 10 e 20.

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (gomma clorobutilica) e cappuccio (gomma in stirene-butadiene), con uno o due aghi separati, in confezioni da 1, 10 e 20.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la ricostituzione impiegare il solvente fornito. Il solvente si presenta come un liquido trasparente incolore. Prima del miscelamento con il solvente, la polvere si presenta come una massa cristallina compatta di colore giallo chiaro. Quando completamente ricostituito, il vaccino si presenta come un liquido trasparente di colore giallo.

E' importante utilizzare una siringa sterile separata ed un ago per ciascun individuo in modo da prevenire la trasmissione di agenti infettivi da un individuo all'altro.

Istruzioni per la ricostituzione

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

Il vaccino ricostituito non deve essere utilizzato se si nota la presenza di particelle estranee o se l'aspetto del solvente, della polvere o del vaccino ricostituito, differisce da quanto descritto sopra.

Aspirare l'intero contenuto di vaccino ricostituito dal flaconcino nella stessa siringa ed iniettare l'intero volume.

Nel caso in cui siano disponibili due aghi: impiegare un ago per la ricostituzione del vaccino e l'altro ago per la somministrazione alla persona da vaccinare.

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo alle direttive locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Francia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/05/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5/05/2011

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Classe C/RR

Prezzo al pubblico: 31,00 €