

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>**,  
prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,  
3logTCID50/0.5mL + 4.1logTCID50/0.5mL + 3logTCID50/0.5mL,  
Pakovanje: bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 1 x 0.5 mL  
bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 10 x 0.5 mL

Proizvođač: Merck Sharp & Dohme B.V.

Adresa: Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandija

Podnosilac zahteva: MERCK SHARP & DOHME IDEA, INC. AG BEOGRAD -  
PREDSTAVNIŠTVO

Adresa: Omladinskih brigada 90a/1400, 11070 Beograd, Republika Srbija

## 1. IME LEKA

M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>,  
prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Vakcina protiv malih boginja, zauški i rubele

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Posle rekonstitucije jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Živi atenuisani virus dobijen iz Edmonston B soja morbila ..... najmanje  $1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*

Živi atenuisani Jeryl Lynn<sup>™</sup> soj mumpsa ..... najmanje  $12,5 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*

Živi atenuisani Wistar RA 27/3 soj rubele ..... najmanje  $1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*

\*količina virusa tj. infektivna doza kojom se inficira 50% ćelijske kulture

Virus malih boginja i virus zauški proizvedeni u ćelijama pilećih embriona.

Virus rubele proizveden u WI-38 humanim diploidnim plućnim fibroblastima.

Vakcina može da sadrži tragove rekombinantnog humanog albumina (rHA).

Ova vakcina sadrži neomicin u tragovima (videti odeljak 4.3).

Pomoćne supstance:

Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola (videti odeljak 4.4).

Za potpun spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Pre rekonstitucije, prašak je u obliku kompaktnog kristalnog kolača svetlo žute boje, a rastvarač je bistra, bezbojna tečnost.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

M-M-R-VaxPRO je indikovana za istovremenu vakcinaciju protiv malih boginja, zauški i rubele (crvenke) kod osoba uzrasta 12 meseci ili starijih (videti odeljak 4.2).

M-M-R-VaxPRO se pod posebnim uslovima može primeniti kod odojčadi uzrasta od 9 meseci i starije (videti odeljak 4.2, 4.4 i 5.1).

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

Za primenu tokom epidemije malih boginja ili za vakcinaciju posle izlaganja infekciji ili kod dece starije od devet meseci koja nisu prethodno vakcinisana i u kontaktu su sa trudnim ženama koje su osetljive na infekciju, kao i kod osetljivih osoba za koje je verovatno da mogu da obole od zauški i rubele (videti odeljak 5.1.).

## **4.2. Doziranje i način primene**

### *Doziranje*

M-M-R-VaxPRO treba da se upotrebljava na osnovu zvaničnih preporuka.

#### Osobe uzrasta od 12 meseci ili starije

Osobe uzrasta od 12 meseci ili starije treba da prime jednu dozu na odabrani datum. Druga doza može da se primeni najmanje 4 nedelje posle prve doze u skladu sa zvaničnim preporukama. Druga doza je namenjena osobama koje, iz bilo kog razloga, nisu odgovorile na prvu dozu.

#### Odojčad od 9 do 12 meseci starosti

Podaci o imunogenosti i bezbednosti pokazuju da se M-M-R-VaxPRO može primeniti kod odojčadi uzrasta od 9 do 12 meseci, u skladu sa zvaničnim preporukama ili kada se rana zaštita smatra neophodnom (npr. u obdaništu, u slučaju epidemije, ili putovanja u krajeve sa visokom prevalencijom boginja). Ovu odojčad potrebno je revakcinisati u uzrastu između 12 i 15 meseci. Primenu dodatne doze vakcine koja sadrži virus malih boginja treba razmotriti u skladu sa zvaničnim preporukama (videti odeljak 4.4 i 5.1).

#### Odojčad ispod 9 meseci starosti

Trenutno nisu na raspolaganju podaci o efikasnosti i bezbednosti primene M-M-R-VaxPRO kod dece ispod 9 meseci starosti.

### *Način primene*

Vakcina treba da se primeni intramuskularno (IM) ili supkutano (SC).

Najpogodnija mesta za davanje injekcije su anterolateralni predeo butine kod mlade dece i deltoidni predeo kod starije dece, adolescenata i odraslih osoba.

Vakcina treba da se primeni supkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili bilo kojim drugim poremećajem koagulacije.

Za mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka, kao i za uputstva za rekonstituciju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **VAKCINA NE SME DA SE DAJE INTRAVASKULARNO.**

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost u anamnezi na bilo koju vakcinu protiv malih boginja, zauški ili rubele ili preosetljivost na bilo koji sastojak, uključujući neomicin (videti odeljke 2, 4.4 i 6.1).

Trudnoća. Dodatno, treba izbeći trudnoću tokom 3 meseca posle vakcinacije (videti odeljak 4.6).

Vakcinaciju treba odložiti tokom bilo koje bolesti sa telesnom temperaturom  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ .

Aktivna nelečena tuberkuloza. Kod dece koja se leče od tuberkuloze nije došlo do egzacerbacije bolesti kada su imunizovana vakcinom koja sadrži živi virus malih boginja. Do danas nisu prijavljivane studije o uticaju žive vakcine protiv malih boginja kod dece sa nelečenom tuberkulozom.

Krvne diskrazije, leukemija, bilo koja vrsta limfoma ili druge maligne neoplazme koje zahvataju hematopoetski i limfatički sistem.

Tekuća immunosupresivna terapija (uključujući visoke doze kortikosteroida). M-M-R-VaxPRO nije kontraindikovana kod osoba koje primaju kortikosteroide za lokalnu primenu ili niske doze parenteralnih kortikosteroida (na primer za profilaksu astme ili kao supstitucionu terapiju).

Humoralna ili celularna (primarna ili stečena) imunodeficijencija, uključujući hipogamaglobulinemiju i disgamaglobulinemiju i SIDA-u, ili simptomatsku HIV infekciju ili starosno-specifičan procenat CD4+ T-limfocita  $< 25\%$  (videti odeljak 4.4). Kod teško imunokompromitovanih osoba koje su nesmotreno vakcinisane vakcinom koja sadrži virus malih boginja zabeleženi su slučajevi encefalitisa sa prisustvom inkluzionih tela, pneumonitisa i smrtnog ishoda, kao direktne posledice diseminacije infekcije virusom malih boginja iz vakcine.

Porodična istorija kongenitalne ili hereditarne imunodeficijencije, osim ukoliko se ne dokaže da je potencijalni primalac vakcine očuvanog imuniteta.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod svih vakcina koje se daju injekcijom, odgovarajući medicinski tretman i nadzor moraju uvek biti raspoloživi za slučaj retkih anafilaktičkih reakcija posle primene vakcine (videti odeljak 4.8). Odrasle osobe i adolescenti sa alergijskim reakcijama u anamnezi mogu imati povećan rizik od pojave anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija. Preporučuje se pažljivo praćenje ovih pacijenata posle vakcinacije u cilju uočavanja ranih znakova ovih reakcija.

Pošto se živa vakcina protiv malih boginja i živa vakcina protiv zauški proizvode u kulturama ćelija pilećih embriona, osobe sa istorijom anafilaktičkih, anafilaktoidnih ili drugih neposrednih alergijskih reakcija (na primer koprivnjača, oticanje usta i grla, otežano disanje, hipotenzija ili šok) posle konzumiranja jajeta mogu da imaju

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

povećani rizik za pojavu neposrednih reakcija preosetljivosti. Potrebno je da se pažljivo proceni mogući odnos rizika i koristi pre razmatranja davanja vakcine ovim osobama.

Odgovarajući oprez je potreban kada se M-M-R-VaxPRO daje osobama sa konvulzijama u ličnoj ili porodičnoj anamnezi, ili kod osoba sa povredom mozga u anamnezi. Lekar treba da vodi računa o mogućoj pojavi povišene telesne temperature posle vakcinacije (videti odeljak 4.8).

Vakcina sadrži 14,5 mg sorbitola kao pomoćnu supstancu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovu vakcinu.

#### *Trombocitopenija*

Ova vakcina treba da se daje supkutano osobama sa trombocitopenijom ili sa bilo kojim drugim poremećajem koagulacije zato što kod ovih osoba može da dođe do krvarenja posle intramuskularne primene vakcine. Kod osoba koje trenutno imaju trombocitopeniju može da dođe do razvoja teške trombocitopenije posle vakcinacije. Pored ovoga, kod osoba koje su dobile trombocitopeniju posle primanja prve doze M-M-R-VaxPRO (ili komponentni ove vakcine), može se javiti trombocitopenija kod ponovljenih doza. Može da se uradi procena serološkog statusa da bi se utvrdilo da li je potrebno da se primeni dodatna doza vakcine. Potrebno je da se pažljivo proceni odnos rizika i koristi pre razmatranja primene vakcine u ovim slučajevima (videti odeljak 4.8).

#### *Ostalo*

Osobe za koje se zna da su inficirane virusom humane imunodeficijencije, a koje *nisu* imunokompromitovane, mogu da se vakcinišu. Međutim, posle vakcinacije ove osobe treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave malih boginja, zauški i rubele zato što kod ovih pacijenata vakcinacija može da bude manje efikasna, nego kod osoba koje nisu inficirane virusom humane imunodeficijencije (videti odeljak 4.3).

Vakcinacija sa M-M-R-VaxPRO ne mora da obezbedi zaštitu kod svih vakcinisanih osoba.

#### *Transmisija*

Kod većine osetljivih osoba, 7 do 28 dana posle vakcinacije zabeleženo je izlučivanje malih količina živog atenuisanog virusa rubele iz nosa ili grla. Ne postoje potvrđeni dokazi koji bi ukazali da se virus na taj način preneo na osetljive osobe koje su bile u kontaktu sa vakcinisanom osobom. Isto tako, prenošenje virusa putem bliskog ličnog kontakta, iako postoji kao teorijska mogućnost, ne smatra se značajnim rizikom. Međutim, zabeleženo je prenošenje virusa rubele iz vakcine na odojčad preko majčinog mleka, ali pri tome nije bilo znakova kliničke bolesti (videti odeljak 4.6).

Nisu prijavljeni slučajevi prenošenja jače atenuisanog soja virusa malih boginja Enders' Edmonston ili soja virusa zauški Jeryl Lynn™ iz vakcine sa vakcinisanih osoba na osetljive osobe.

Interferenca sa laboratorijskim testovima: videti odeljak 4.5.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO®, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO®, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

---

Imunoglobulin (IG) ne sme da se daje istovremeno sa M-M-R-VaxPRO.

Istovremena primena imunoglobulina i M-M-R-VaxPRO može da utiče na očekivani imunološki odgovor. Vakcinaciju treba odložiti za najmanje 3 meseca posle transfuzije krvi ili plazme ili posle primene humanog imunog serumskog globulina.

Primena krvnih produkata koji sadrže antitela malih boginja, zauški ili rubele, uključujući preparate imunoglobulina, treba da se izbegava mesec dana posle primene doze M-M-R-VaxPRO, osim ukoliko se takva primena ne smatra neophodnom.

#### *Laboratorijski testovi*

Posle zasebnog davanja živih atenuisanih vakcina protiv malih boginja, zauški i rubele, zabeleženo je da je moguće da dođe do privremeno smanjene osetljivosti kože na tuberkulin. Stoga, ako treba da se uradi tuberkulinski test kože, to treba učiniti ili u bilo koje vreme pre, ili istovremeno sa, ili 4 do 6 nedelja posle vakcinacije sa M-M-R-VaxPRO.

#### *Upotreba sa drugim vakcinama*

Do danas nisu sprovedene specifične studije o istovremenoj primeni M-M-R-VaxPRO sa drugim vakcinama. Međutim, pošto je pokazano da M-M-R-VaxPRO poseduje profil bezbednosti primene i imunogenosti sličan prethodnim formulacijama kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., može da se uzme u obzir iskustvo sa ovom prethodnom vakcinom.

Publikovani klinički podaci podržavaju istovremenu primenu prethodnih formulacija vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. sa drugim vakcinama koje se daju u dečjem uzrastu uključujući DtaP (ili DTwP), IPV (ili OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tip b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tip b sa vakcinom protiv hepatitisa B) i VAR (varičela). Prilikom istovremene primene sa ovim vakcinama, M-M-R-VaxPRO treba da se ubrizga na različitom mestu primene ili da se primeni mesec dana pre ili mesec dana posle davanja drugih vakcina koje sadrže živi virus.

Na osnovu kliničkih studija sa kvadrivalentnom vakcinom protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele i sa prethodnim formulacijama kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., M-M-R-VaxPRO može da se daje istovremeno (ali na različitom mestu primene) sa Prevenar vakcinom i/ili vakcinom protiv hepatitisa A. U ovim kliničkim studijama dokazano je da nije bilo uticaja na imunološki odgovor i da je opšti bezbednosni profil datih vakcina bio sličan.

## **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

### *Trudnoća*

Nisu sprovedene studije o upotrebi M-M-R-VaxPRO kod trudnica. Nije poznato da li M-M-R-VaxPRO može izazvati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama ili da utiče na reproduktivni kapacitet. Stoga, ova vakcina ne sme da se daje trudnicama. Štaviše, žene treba da izbegavaju trudnoću 3 meseca posle vakcinacije (videti odeljke

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

4.3).

Da bi pružio savet ženama koje su nesmotreno vakcinisane dok su bile trudne ili ženama koje su zatrudnele u periodu od 3 meseca posle vakcinacije, lekar treba da zna sledeće:

(1) U 10-godišnjem praćenju u koje je bilo uključeno preko 700 trudnica koje su primile vakcinu protiv rubele u periodu od 3 meseca pre ili posle začeća (njih 189 je primilo soj Wistar RA 27/3), nijedno novorođenče nije imalo abnormalnosti koje su kompatibilne sa kongenitalnim rubela sindromom;

(2) Infekcija zauškama u prvom trimestru trudnoće može da poveća stopu spontanog pobačaja. Iako je pokazano da virus zaušaka iz vakcine može da inficira placentu i fetus, nema dokaza da taj virus izaziva kongenitalne malformacije kod ljudi; i

(3) Izveštaji pokazuju da infekcija živim (infektivnim) tipom virusa malih boginja tokom trudnoće povećava rizik za fetus. Zabeležena je povećana stopa spontanih pobačaja, mrtvorođenčadi, kongenitalnih defekata i prevremenog porođaja kod žena koje su tokom trudnoće bile inficirane živim (infektivnim) tipom virusa malih boginja. Nisu sprovedene odgovarajuće studije atenuisanog (iz vakcine) soja virusa malih boginja u trudnoći. Međutim, bilo bi razumno pretpostaviti da je soj virusa iz vakcine takođe sposoban da izazove neželjene reakcije kod fetusa.

Napomena: Zvanične preporuke mogu da se razlikuju po pitanju dužine vremena koje se preporučuje za izbegavanje trudnoće posle vakcinacije.

#### *Dojenje*

Ispitivanja su pokazala da je kod žena koje su posle porođaja vakcinisane živom atenuisanom vakcinom protiv rubele, a koje doje dete, bilo moguće da dođe do izlučivanja virusa u majčino mleko i njegovog prenošenja na dete koje doji. Ni kod jednog od odojčadi sa serološki dokazanom infekcijom rubelom nije bilo simptomatske bolesti. Nije poznato da li se virus iz vakcine protiv malih boginja ili zauški izlučuje humanim mlekom i stoga je potreban oprez kada se M-M-R-VaxPRO daje ženama koje doje.

#### *Plodnost*

Uticaj M-M-R-VaxPRO na reproduktivnost nije ispitivan u studijama.

### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Očekuje se da primena M-M-R-VaxPRO ima zanemarljiv ili uopšte nema uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### **a. Sažetak bezbednosnog profila**

U kliničkim ispitivanjima M-M-R-VaxPRO je primenjena kod 1965 dece (videti odeljak 5.1) i opšti profil bezbednosti primene leka bio je komparabilan sa prethodnim formulacijama vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc.

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

U jednom kliničkom ispitivanju 752 dece je primilo M-M-R-VaxPRO intramuskularno ili supkutano. Opšti profil bezbednosti kod oba načina primene bio je komparabilan, mada su reakcije na mestu primene bile ređe u grupi koja je primila vakcinu intramuskularno (15,8%) u poređenju sa grupom koja je primila vakcinu supkutano (25,8%).

Sve neželjene reakcije su procenjene kod 1940 dece. Među ovom decom, neželjene reakcije vezane za primenu vakcine, sumirane u odeljku b., zabeležene su kod pojedinaca posle vakcinacije sa M-M-R-VaxPRO (isključujući izolovane izveštaje čija je učestalost bila < 0,2%).

U poređenju sa prvom dozom, druga doza M-M-R-VaxPRO nije povezana sa povećanjem incidence i težine kliničkih simptoma, uključujući simptome koji ukazuju na reakcije preosetljivosti.

Pored ovoga, druge neželjene reakcije zabeležene u postmarketinškoj primeni M-M-R-VaxPRO i/ili u kliničkim studijama i u postmarketinškoj primeni prethodnih formulacija monovalentne i kombinovane vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., bez obzira na njihovu uzročno-posledičnu povezanost ili učestalost, na raspolaganju su i sumirana su u odeljku b. (učestalost *nepoznata*). Ovi podaci su zabeleženi na osnovu više od 400 miliona doza koje su distribuirane širom sveta.

Neželjene reakcije koje su najčešće prijavljivane kod upotrebe M-M-R-VaxPRO bile su: povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša); reakcije na mestu primene, uključujući bol, otok i eritem.

#### b. Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti ispoljavanja, koristeći sledeću konvenciju: [Veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); nepoznate učestalosti (ne mogu da se procene na osnovu raspoloživih podataka)].

Neželjene reakcije	Učestalost
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nazofaringitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta ili virusna infekcija	Povremena
Aseptični meningitis <sup>†</sup> , atipične male boginje, epididimitis, orhitis, otitis media, parotitis, rinitis, subakutni sklerozni panencefalitis <sup>†</sup>	Nepoznata
<b>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</b>	
Regionalna limfadenopatija, trombocitopenija	Nepoznata
<b>Imunološki poremećaji</b>	
Anafilaktoidna reakcija, anafilaksa i slične pojave, kao što su angioneurotski edem, edem lica ili periferni edem	Nepoznata
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Iritabilnost	Nepoznata

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL



<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Afebrilne konvulzije ili epileptički napadi, ataksija, vrtoglavica, encefalitis <sup>†</sup> , encefalopatija <sup>†</sup> , febrilne konvulzije (kod dece), Guillain-Barre-ov sindrom, glavobolja, encefalitis sa inkluzionim telima posle infekcije virusom malih boginja (MIBE) (videti odeljak 4.3), očna paraliza, optički neuritis, parestezija, polineuritis, polineuropatija, retrobulbarni neuritis, sinkopa	Nepoznata
<b>Poremećaji na nivou oka</b>	
Konjunktivitis, retinitis	Nepoznata
<b>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</b>	
Nervna gluvoća	Nepoznata
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Rinoreja	Povremena
Bronhijalni spazam, kašalj, pneumonija, pneumonitis (videti odeljak 4.3), bolno grlo	Nepoznata
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Dijareja ili povraćanje	Povremena
Mučnina	Nepoznata
<b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b>	
Morbiliformni raš ili druge vrste raša	Česta
Urtikarija	Povremena
Panikulitis, purpura, induracija kože, Stivens-Johnsonov sindrom, pruritus	Nepoznata
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</b>	
Artritis <sup>†</sup> i/ili artralgija <sup>†</sup> (obično prolazni, retko hronični), mialgija	Nepoznata
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša), eritem na mestu primene, bol na mestu primene i otok na mestu primene	Veoma česta
Modrica na mestu primene	Česta
Raš na mestu primene	Povremena
Kratkotrajno pečenje i/ili bockanje na mestu primene, povišena telesna temperatura (38,5°C ili viša), opšta slabost, papilitis, periferni edem, otok, osetljivost na dodir, vezikule na mestu primene, plikovi i žarenje na mestu primene	Nepoznata
<b>Vaskularni poremećaji</b>	

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

Vaskulitis	Nepoznata
------------	-----------

† Videti odeljak c.

### c. Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Aseptični meningitis

Zabeleženi su slučajevi aseptičnog meningitisa posle vakcinacije protiv malih boginja, zauški i rubele. Iako je pokazan uzročno-posledični odnos između ostalih sojeva iz vakcine protiv zaušaka i aseptičnog meningitisa, nema dokaza koji bi povezali vakcinu protiv zaušaka koja sadrži Jeryl Lynn™ soj virusa zaušaka sa aseptičnim meningitisom.

#### Encefalitis i encefalopatija

Encefalitis i encefalopatija, isključujući subakutni sklerozni panencefalitis (SSPE), zabeleženi su otprilike jednom na svakih 3 miliona doza vakcina koje sadrže virus malih boginja, a koje proizvodi Merck & Co., Inc. Postmarketinško praćenje više od 400 miliona doza koje su distribuirane širom sveta tokom skoro 25 godina (1978.-2003.), je pokazalo da se teški neželjeni događaji kao encefalitis i encefalopatija i dalje retko beleže. Ni u jednom slučaju nije sa sigurnošću zaključeno da su ove reakcije zaista izazvane vakcinom. Međutim, podaci ukazuju na to da je moguće da su neki od ovih slučajeva izazvani vakcinom protiv malih boginja.

#### Subakutni sklerozni panencefalitis (SSPE)

Nema dokaza da vakcina protiv malih boginja može da izazove SSPE. Zabeleženi su slučajevi SSPE kod dece koja nisu imala infekciju živim (infektivnim) tipom virusa malih boginja u anamnezi, ali su primila vakcinu protiv malih boginja. Neki od ovih slučajeva su možda bili posledica neprepoznatih malih boginja u prvoj godini života ili su moguće uzrokovani vakcinacijom protiv malih boginja. Rezultati jedne retrospektivne studije slučajeva koju je sproveo Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti ukazuju na to da je sveukupni efekat vakcine protiv malih boginja bio zaštita protiv SSPE, jer je vakcinacija sprečila pojavu malih boginja kojima je svojstven rizik za pojavu SSPE.

#### Artralgija i/ili artritis

Artralgija i/ili artritis (obično prolazni, retko hronični) i polineuritis su karakteristike infekcije živim (infektivnim) tipom virusa rubele i razlikuju se po učestalosti i težini u odnosu na godine starosti i pol, a najčešće i najteže su kod odraslih osoba ženskog pola, a najređe i najlakše kod dece u predpubertetskom uzrastu. Posle vakcinacije dece reakcije na zglobovima se javljaju povremeno (0-3%) i kratko traju. Kod žena, stope incidence artritisa i artralgije su generalno više od onih zabeleženih kod dece (12-20%) i reakcije imaju tendenciju da budu izraženije i da duže traju. Simptomi mogu da perzistiraju po nekoliko meseci, a, u retkim slučajevima, i po nekoliko godina. Kod adolescenata ženskog pola reakcije su srednjeg intenziteta - između onih kod dece i onih kod odraslih žena. Čak i kod starijih žena (35-45 godina) ove reakcije se uopšteno dobro podnose i retko ometaju normalne aktivnosti.

#### Hronični artritis

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO®, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO®, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

Hronični artritis je bio udružen sa infekcijom divljim tipom virusa rubele i bio je povezan sa perzistentnim virusom i/ili virusnim antigenom koji je izolovan iz telesnih tkiva. Samo u retkim slučajevima došlo je do pojave hroničnih simptoma u zglobovima kod vakcinisanih osoba.

#### 4.9. Predoziranje

Primena više od preporučene doze M-M-R-VaxPRO je retko zabeležena i profil neželjenih reakcija bio je komparabilan sa onim zapaženim kod preporučene doze M-M-R-VaxPRO.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Vakcina protiv malih boginja, crvenke i zauški

**ATC kod:** J07BD52

##### *Procena imunogenosti i kliničke efikasnosti*

Komparativna studija sprovedena na 1279 subjekata koji su primili M-M-R-VaxPRO ili prethodnu formulaciju (koja se proizvodi sa humanim serumskim albuminom) vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., pokazala je da ova dva proizvoda ispoljavaju sličnu imunogenost i bezbednost.

Kliničke studije sprovedene kod 284 trostruko seronegativne dece uzrasta od 11 meseci do 7 godina pokazale su da je prethodna formulacija vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. visoko imunogena i da se generalno dobro podnosi. U ovim studijama pojedinačna injekcija vakcine je indukovala antitela za male boginje koja inhibiraju hemaglutinaciju (HI) kod 95% osetljivih osoba, neutrališuća antitela za zauške kod 96% osetljivih osoba i HI antitela za rubelu kod 99% osetljivih osoba.

##### *Procena imunogenosti kod dece od 9 do 12 meseci prilikom primene prve doze*

Sprovedena je studija sa kvadrivalentnom vakcinom protiv malih boginja, zauški, rubele i varičele (proizveo Merck & Co., Inc.), koja je primenjena u 2 doze, u razmaku od 3 meseca kod 1620 zdravih pojedinaca uzrasta od 9 do 12 meseci u trenutku primene prve doze. Bezbednosni profil posle prve i druge doze generalno je bio uporediv za sve starosne grupe.

U kompletnom setu analiza (vakcinisani subjekti nezavisno od njihove početne vrednosti titra antitela), visoke vrednosti seroprotektivnosti od >99% za zauške i rubelu su bile dobijene posle doze 2, nezavisno od uzrasta vakcinisanog kod primene doze 1. Posle doze 2, vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama iznosile su 98.1% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 11 meseci, u poređenju sa 98.9% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 12 meseci (cilj studije ne-inferiornosti je postignut). Posle dve doze, vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama su iznosili 94.6% kada je doza 1 bila data u uzrastu od 9 meseci, u poređenju sa 98.9% kada je prva doza bila data u uzrastu od 12 meseci (cilj studije ne-inferiornosti nije postignut).

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

Vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama, zauškama i rubelama za kompletan set analiza su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1: Vrednosti seroprotektivnosti prema malim boginjama, zauškama i rubelama 6 nedelja posle doze 1 i 6 nedelja posle doze 2 kvadrivalentne vakcine protiv malih boginja, zauški, rubela i varičele, koju proizvodi Merck & Co., Inc. – Kompletan set analiza

Valenca (nivo seroprotektivnosti)	Vremenska odrednica	Doza 1 u 9 mesecu / Doza 2 u 12 mesecu N = 527	Doza-1 u 11 mesecu / Doza 2 u 14 mesecu N = 480	Doza 1 u 12 mesecu / Doza 2 u 15 mesecu N = 466
		Opseg seroprotektivnosti [95% CI]	Opseg seroprotektivnosti [95% CI]	Opseg seroprotektivnosti [95% CI]
<b>Male boginje</b> (titar $\geq 255$ mIU/mL)	<b>Post-Doza 1</b>	72.3% [68.2; 76.1]	87.6% [84.2; 90.4]	90.6% [87.6; 93.1]
	<b>Post-Doza 2</b>	94.6% [92.3; 96.4]	98.1% [96.4; 99.1]	98.9% [97.5; 99.6]
<b>Zauške</b> (titar $\geq 10$ ELISA Ab units/mL)	<b>Post-Doza 1</b>	96.4% [94.4; 97.8]	98.7% [97.3; 99.5]	98.5% [96.9; 99.4]
	<b>Post-Doza 2</b>	99.2% [98.0; 99.8]	99.6% [98.5; 99.9]	99.3% [98.1; 99.9]
<b>Rubela</b> (titar $\geq 10$ IU/mL)	<b>Post-Doza 1</b>	97.3% [95.5; 98.5]	98.7% [97.3; 99.5]	97.8% [96.0; 98.9]
	<b>Post-Doza 2</b>	99.4% [98.3; 99.9]	99.4% [98.1; 99.9]	99.6% [98.4; 99.9]

Srednje geometrijske vrednosti titra posle doze 2 (GMTs) protiv zauški i rubele je bila komparabilna za sve starosne kategorije, dok su GMTs protiv malih boginja bile niže kod subjekata koji su prvu dozu primili u uzrastu od 9 meseci, u poređenju sa subjektima koji su prvu dozu primili u uzrastu od 11 ili 12 meseci.

Komparativna studija sprovedena kod 752 subjekata koji su primili M-M-R-VaxPRO bilo intramuskularno, bilo supkutano, pokazala je sličan profil imunogenosti između ova dva načina primene.

Efikasnost komponenata prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc., utvrđena je u seriji dvostruko-slepih, kontrolisanih, terenskih ispitivanja koja su pokazala visoki stepen protektivne efikasnosti koju su pružile individualne komponente vakcine. Ove studije su takođe utvrdile da se serokonverzija, kao odgovor na vakcinaciju protiv malih boginja, zauški i rubele podudarala sa zaštitom od ovih bolesti.

#### *Vakcinacija posle izlaganja virusu*

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

Vakcinacija osoba koje su bile izložene živom (infektivnom) tipu virusa malih boginja može da ostvari izvestan stepen zaštite ako se vakcina primeni u vremenu od 72 sata posle izlaganja virusu. Međutim, ako se vakcina primeni nekoliko dana pre izlaganja, može da se ostvari značajna zaštita. Ne postoji dokaz na osnovu koga može da se zaključi da će vakcinacija obezbediti zaštitu kod osoba koje su bile nedavno izložene živom (infektivnom) tipu virusa zauški ili živom (infektivnom) tipu virusa rubele.

#### *Efikasnost*

Više od 400 miliona doza prethodne formulacije vakcine protiv malih boginja, zauški i rubele koju proizvodi Merck & Co., Inc. distribuirano je širom sveta (1978.-2003.). Široka primena rasporeda vakcinacije koja se vrši davanjem dve doze u SAD i zemljama poput Finske i Švedske, dovela je do smanjenja incidence svake od tri ciljane bolesti za > 99%.

#### *Adolescentkinje i odrasle žene koje nisu trudne*

Vakcinacija živom atenuisanom vakcinom protiv rubele kod osetljivih adolescentkinja i odraslih žena u reproduktivnom periodu koje nisu trudne, indikovana je ukoliko se poštuju određene mere predostrožnosti (videti odeljke 4.4 i 4.6). Vakcinacija osetljivih osoba ženskog pola posle puberteta obezbeđuje individualnu zaštitu od kasnije infekcije rubelom tokom trudnoće što, za uzvrat, sprečava infekciju fetusa i posledično kongenitalno oštećenje uzrokovano rubelom.

Prethodno nevakcinisana deca starija od 9 meseci koja su u kontaktu sa osetljivim trudnim ženama treba da prime živu vakcinu koja sadrži atenuisani virus rubele (kao što je to M-M-R-VaxPRO ili monovalentna vakcina protiv rubele) da bi se smanjio rizik izloženosti trudnih žena rubeli.

#### *Osobe za koje je verovatno da su osetljive na zauške i rubelu*

M-M-R-VaxPRO je poželjna za vakcinaciju osoba za koje je verovatno da su osetljive na infekciju zauškama i rubelom. Ukoliko monovalentna vakcina nije na raspolaganju, osobe koje treba da se vakcinišu protiv malih boginja mogu da prime M-M-R-VaxPRO, bez obzira na njihov imunološki status koji se odnosi na zauške ili rubelu.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Za vakcine se ne zahteva procena farmakokinetičkih osobina.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu sprovedene nekliničke studije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

## 6.1. Lista pomoćnih supstanci

### *Prašak*

Sorbitol;  
Natrijum-fosfat;  
Dinatrijum-fosfat;  
Kalijum-fosfat;  
Dikalijum-fosfat, bezvodni;  
Saharoza;  
Hidrolizovani želatin, svinjski;  
Medijum 199 sa Henksovim solima;  
Eagle-ov minimalni esencijalni medijum;  
Mononatrijum-L-glutamat, monohidrat;  
Neomicin;  
Fenol crveno;  
Natrijum-bikarbonat;  
*Rastvarač*  
Voda za injekcije

## 6.2. Inkompatibilnost

Pošto nisu sprovedene studije kompatibilnosti, ova vakcina ne sme da se meša sa drugim lekovima.

## 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Posle rekonstitucije vakcina treba odmah da se upotrebi. Ukoliko se ne upotrebi odmah, dokazano je da je rekonstituisana vakcina stabilna 8 sati kada se čuva u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.

## 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu sa praškom u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja za rekonstituisane medicinske proizvode videti deo 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Prašak u bočici (od stakla) sa zatvaračem (od butil gume) i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu (od stakla) sa pričvršćenom iglom sa graničnikom za klip (od hlorobutil gume) i štitnikom za iglu (od prirodne

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

gume) u pakovanjima od 1 i 10.

Prašak u bočici (od stakla) sa zatvaračem (od butil gume) i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu (od stakla) sa graničnikom za klip (od hlorobutil gume) i poklopcem za vrh (od strien-butadien gume), bez igle, u pakovanjima od 1 i 10.

Prašak u bočici (od stakla) sa zatvaračem (od butil gume) i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu (od stakla) sa graničnikom za klip (od hlorobutil gume) i poklopcem za vrh (od strien-butadien gume), sa jednom ili dve nepričvršćene igle, u pakovanjima od 1 i 10.

Nije obavezno da se sve veličine pakovanja nalaze na tržištu.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Koristiti priloženi rastvarač za rekonstituciju. Rastvarač je bistra i bezbojna tečnost. Pre mešanja sa rastvaračem prašak je u obliku kompaktnog kristalnog kolača svetlo žute boje. Kada se kompletno rekonstituiše vakcina je bistra tečnost žute boje.

Važno je da se za svakog pacijenta koriste poseban sterilni špric i igla da bi se sprečilo prenošenje infektivnih agenasa sa jedne osobe na drugu.

##### *Uputstva za rekonstituciju*

Ubrizgajte kompletan sadržaj šprica u bočicu u kojoj se nalazi prašak. Lagano protresite da biste potpuno izmešali.

Rekonstituisana vakcina ne sme da se koristi ako se u njoj uoči prisustvo bilo kojih stranih čestica ili ako se izgled rastvarača, praška ili rekonstituisane vakcine razlikuje od onog koji je opisan u gornjem tekstu.

Izvucite kompletan sadržaj rekonstituisane vakcine iz bočice u isti špric i injecirajte ceo sadržaj.

Ako su date dve igle: koristite jednu iglu za rekonstituciju vakcine, a drugu za davanje vakcine osobi koja treba da se vakciniše.

Odlaganje neupotrebljenog proizvoda i otpadnog materijala vrši se u skladu sa lokalnim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME IDEA, INC. AG BEOGRAD – PREDSTAVNIŠTVO  
Omladinskih brigada 90a/1400, 11070 Beograd, Republika Srbija.

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL:  
515-01-2964-11-001

M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL:

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL

---

---

515-01-2967-11-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL:  
17.09.2012.

M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL:  
17.09.2012.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2012.

Broj rešenja: 515-01-2964-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0.5 mL

Broj rešenja: 515-01-2967-11-001 od 17.09.2012. za lek M-M-R-VaxPRO<sup>®</sup>, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 10 x 0.5 mL