BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RvaxPro poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
M-M-RvaxPro poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat één dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus[1] Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $1x10^3$ $TCID_{50}$*
Bofvirus[1] Jeryl Lynn [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $12,5x10^3$ $TCID_{50}$*
Rubellavirus[2] Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $1x10^3$ $TCID_{50}$*

* 50 % weefselcultuur infectieuze dosis
[1] geproduceerd in kippenembryocellen.
[2] geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

Het vaccin kan sporen van recombinant humaan albumine (rHA) bevatten.
Dit vaccin bevat sporen van neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Dit vaccin bevat 14,5 milligram sorbitol per dosis. Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (poeder voor injectie).

Vóór reconstitutie is het poeder een lichtgele, compacte, kristallijne koek en het oplosmiddel een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

M-M-RvaxPro is geïndiceerd voor de gelijktijdige vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden (zie rubriek 4.2).

M-M-RvaxPro kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen vanaf 9 maanden oud (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor gebruik bij uitbraak van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met vatbare zwangere vrouwen, en personen die waarschijnlijk vatbaar zijn voor bof en rubella, zie rubriek 5.1.

M-M-RvaxPro moet worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden:

Personen vanaf de leeftijd van 12 maanden moeten op een gekozen datum één dosis toegediend krijgen. In overeenstemming met de officiële aanbevelingen kan er ten minste 4 weken na de toediening van de eerste dosis een tweede dosis worden toegediend. De tweede dosis is bedoeld voor personen die om wat voor reden ook niet op de eerste dosis reageerden.

- Kinderen tussen 9 en 12 maanden oud:

Uit immunogeniciteits- en veiligheidsgegevens blijkt dat M-M-RvaxPro kan worden toegediend aan kinderen tussen 9 en 12 maanden oud, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen of wanneer vroegtijdige bescherming nodig wordt geacht (bijvoorbeeld bij dagopvang, uitbraaksituaties of een reis naar een regio waar veel mazelen voorkomen). Dergelijke kinderen moeten op de leeftijd van 12 tot 15 maanden opnieuw worden gevaccineerd. Een additionele dosis van een mazelenbevattend vaccin moet worden overwogen in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Kinderen jonger dan 9 maanden:

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van M-M-RvaxPro voor gebruik bij kinderen jonger dan 9 maanden.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair (IM) of subcutaan (SC) worden geïnjecteerd.

De voorkeursplaats voor de injectie is het anterolaterale gebied van de dij bij jonge kinderen en de streek van de deltaspier bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen.

Het vaccin dient bij patiënten met trombocytopenie of een stollingsstoornis subcutaan te worden toegediend.

Voor de te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het product en voor instructies m.b.t. reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

NIET INTRAVASCULAIR INJECTEREN.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een mazelen-, bof-, of rubellavaccin of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, inclusief neomycine (zie rubrieken 2 en 4.4).

Zwangerschap. Zwangerschap dient tevens te worden voorkomen gedurende de eerste maand na vaccinatie (zie rubriek 4.6).

De vaccinatie moet worden uitgesteld tijdens een ziekte met koorts > 38,5 °C.

Actieve, onbehandelde tuberculose. Bij kinderen die onder behandeling waren voor tuberculose verergerde de ziekte niet toen ze geïmmuniseerd werden met een levend mazelenvirusvaccin. Op dit moment zijn er geen onderzoeken bekend waarbij het effect van vaccins met het mazelenvirus op kinderen met onbehandelde tuberculose werd onderzocht.

Bloeddyscrasieën, leukemie, ieder type lymfoom of andere maligne neoplasmata die het bloed- of lymfestelsel aantasten.

Een huidige immunosuppressieve therapie (inclusief hoge doses corticosteroïden). M-M-RvaxPro is niet gecontra-indiceerd bij personen die corticosteroïden plaatselijk of in een lage dosis parenteraal toegediend krijgen (bijvoorbeeld voor profylaxe van astma of substitutietherapie).

Ernstige humorale of cellulaire (primaire of verworven) immunodeficiëntie, bijvoorbeeld ernstige gecombineerde immunodeficiëntie, agammaglobulinemie en aids of symptomatische hiv-infectie of een leeftijdsspecifiek CD4+ T-lymfocytenpercentage bij kinderen jonger dan 12 maanden: CD4+ < 25 %; kinderen in de leeftijd van 12 tot en met 35 maanden: CD4+ < 20 %; kinderen van 36 tot en met 59 maanden: CD4+ < 15 % (zie rubriek 4.4).

Bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelenbevattend vaccin werden gevaccineerd zijn gevallen van '*measles inclusion body encephalitis*', pneumonitis en overlijden gemeld als direct gevolg van gedissemineerde infectie door het mazelenvaccinvirus.

Een familiale geschiedenis van congenitale of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van de potentiële ontvanger van het vaccin aangetoond is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, moet passende medische behandeling snel beschikbaar zijn, mochten zich zeldzame anafylactische reacties voordoen na toediening van het vaccin (zie rubriek 4.8).

Volwassenen en adolescenten met een voorgeschiedenis van allergieën kunnen mogelijk een verhoogd risico op anafylaxie of anafylactoïde reacties lopen. Nauwgezette controle na de vaccinatie op vroege tekenen van dergelijke reacties wordt aanbevolen.

Aangezien het levend mazelen- en levend bofvaccin op een kweek van kippenembryocellen worden geproduceerd, kunnen personen met een geschiedenis van anafylactische, anafylactoïde of andere directe reacties (bijvoorbeeld galbulten, opgezwollen mond en keel, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie of shock) na het eten van eieren een verhoogd risico op directe overgevoeligheidsreacties vertonen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen, alvorens vaccinatie te overwegen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van M-M-RvaxPro aan personen met een individuele of familiale geschiedenis van convulsies of een geschiedenis van hersenletsel. De arts moet de temperatuurverhoging die zich na de vaccinatie kan voordoen in de gaten houden (zie rubriek 4.8).

Het kan gebeuren dat kinderen van 9 tot 12 maanden die tijdens een uitbraak van mazelen of om andere redenen zijn gevaccineerd met een mazelenbevattend vaccin niet reageren op het vaccin vanwege de aanwezigheid van circulerende antilichamen afkomstig van de moeder en/of onvoldoende ontwikkeling van het immuunsysteem (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Trombocytopenie
Het vaccin moet bij patiënten met trombocytopenie of een coagulatiestoornis subcutaan worden toegediend, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening. Personen met een recente trombocytopenie kunnen na de vaccinatie een ernstiger vorm van trombocytopenie ontwikkelen. Bovendien kunnen personen die bij de eerste dosis M-M-RvaxPro (of een van de bestanddelen van het vaccin) trombocytopenie ondervonden, trombocytopenie ontwikkelen bij herhaalde doses. De serologische status kan worden geëvalueerd om te bepalen of extra doses van het vaccin nodig zijn. In deze gevallen moeten de potentiële voordelen zorgvuldig tegen de risico's afgewogen worden voordat vaccinatie overwogen wordt (zie rubriek 4.8).

Andere
Vaccinatie kan worden overwogen bij patiënten met geselecteerde immunodeficiënties bij wie de voordelen opwegen tegen de risico's (asymptomatische hiv-patiënten, deficiënties van IgG-subklassen, congenitale neutropenie, chronische granulomateuze ziekte en ziektes met complementdeficiëntie).

Er is een kans dat patiënten met een verzwakt immuunsysteem die geen contra-indicatie hebben voor deze vaccinatie (zie rubriek 4.3) niet zo goed reageren als immunocompetente patiënten; daarom kunnen sommige van deze patiënten in geval van contact mazelen, bof of rubella krijgen, ondanks een juiste toediening van het vaccin. Deze patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen van mazelen, parotitis en rubella.

Het is mogelijk dat vaccinatie met M-M-RvaxPro niet bij alle gevaccineerden tot bescherming leidt.

Overdracht
Bij het overgrote deel van de vatbare patiënten treedt 7 tot 28 dagen na de vaccinatie excretie van kleine hoeveelheden van het levende, verzwakte rubellavirus op via de neus of keel. Er is geen vaststaand bewijs van overdracht van dit virus op vatbare personen die in contact komen met de gevaccineerde personen. Hoewel een overdracht door nauw persoonlijk contact theoretisch mogelijk is, wordt deze dan ook niet als een groot risico gezien. Er is echter wel aangetoond dat het rubella-vaccinvirus via de moedermelk aan de zuigeling wordt doorgegeven zonder enig bewijs van een klinische aandoening (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen meldingen van overdracht van de sterker verzwakte Enders' Edmonston stam van het mazelenvirus of van de Jeryl Lynn stam van het bofvirus door gevaccineerde personen bij contacten met vatbare personen.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 milligram) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol (39 milligram) kalium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Sorbitol (E 420)
Dit middel bevat 14,5 milligram sorbitol per dosis. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Beïnvloeding van uitkomsten van laboratoriumonderzoeken: zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Immunoglobulinen
Immunoglobulinen (Ig) mogen niet tegelijkertijd met M-M-RvaxPro toegediend worden.

De gelijktijdige toediening van immunoglobulinen met M-M-RvaxPro kan met de verwachte immuunrespons interfereren. Na bloed- of plasmatransfusies of na de toediening van humaan serumimmunoglobuline moet de vaccinatie minstens 3 maanden worden uitgesteld.

Binnen 1 maand na een dosis M-M-RvaxPro moet de toediening van bloedproducten die antilichamen tegen mazelen, bof of rubella bevatten, met inbegrip van immunoglobulinepreparaten, vermeden worden, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht.

Laboratoriumonderzoeken
Er zijn meldingen dat mazelen-, bof- en rubellavaccins op basis van levende, verzwakte virussen die apart gegeven worden de gevoeligheid van de huid voor tuberculine tijdelijk kunnen onderdrukken. Als een tuberculinetest nodig is, moet deze daarom vóór, tegelijkertijd met of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RvaxPro uitgevoerd worden.

Gelijktijdige toediening met andere vaccins
M-M-MvaxPro kan gelijktijdig gegeven worden met een pneumokokkenconjugaatvaccin

De gepubliceerde klinische gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, Verenigde Staten (hierna MSD) met andere vaccinaties voor kinderen, met inbegrip van DTaP (of DTwP), IPV (of OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* type b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* type b met hepatitis B-vaccin) en VAR (varicella).

Op basis van klinische studies met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin en met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van MSD, kan M-M-RvaxPro gelijktijdig worden toegediend met een hepatitis A-vaccin. In deze klinische studies werd aangetoond dat de immuunrespons niet werd beïnvloed en dat het algemene veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins vergelijkbaar was.

Het is aangetoond dat M-M-RvaxPro een veiligheids- en immunogeniciteitsprofiel heeft dat overeenkomt met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van MSD. Daarom geldt de ervaring met dit vorige vaccin ook voor M-M-RvaxPro.

Wanneer M-M-RvaxPro gelijktijdig met andere levende virale vaccins wordt toegediend, moet dat op verschillende injectieplaatsen gebeuren. Als M-M-RvaxPro op dezelfde injectieplaats wordt gegeven, moet dit minstens één maand voor of na de toediening van deze andere vaccins zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met M-M-RvaxPro.

Er werden geen onderzoeken met M-M-RvaxPro bij zwangere vrouwen uitgevoerd.

In een beoordeling van meer dan 3500 vatbare vrouwen die zonder het te weten in een vroeg stadium van de zwangerschap waren toen ze werden gevaccineerd met een rubellabevattend vaccin, werden geen gevallen van congenitaal rubellasyndroom gemeld. Bij daaropvolgend post-marketingonderzoek werd congenitaal rubellasyndroom vastgesteld die in verband gebracht werd met een rubellavaccin-stam na onbedoelde vaccinatie van een zwangere vrouw met een mazelen-, bof- en rubellavaccin.

Schade aan de foetus is niet gedocumenteerd wanneer zwangere vrouwen mazelen- of bofvaccins kregen.

Onbedoelde vaccinatie met mazelen-, bof- of rubellabevattende vaccins van zwangere vrouwen die niet wisten dat ze zwanger waren mag geen reden zijn om de zwangerschap te beëindigen.

Zwangerschap dient gedurende 1 maand na de vaccinatie te worden vermeden. Vrouwen die zwanger willen worden, moet worden aangeraden daarmee te wachten.

Borstvoeding
Onderzoeken hebben aangetoond dat vrouwen in de postpartumperiode die borstvoeding geven en met het levende, verzwakte rubellavaccin gevaccineerd zijn, het virus in de moedermelk kunnen uitscheiden en het aan hun kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen doorgeven. Geen enkele zuigeling met een serologisch bewezen rubella-infectie kreeg een symptomatische aandoening. Het is niet bekend of het mazelen- of bof-vaccinvirus via de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is dus geboden bij de toediening van M-M-RvaxPro aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
M-M-RvaxPro is niet geëvalueerd in vruchtbaarheidsonderzoeken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. M-M-RvaxPro heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische studies werd M-M-RvaxPro aan 1965 kinderen toegediend (zie rubriek 5.1) en het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van MSD.

In een klinische studie werd M-M-RvaxPro intramusculair of subcutaan toegediend aan 752 kinderen. Het algemene veiligheidsprofiel van beide toedieningswijzen was vergelijkbaar, hoewel de reacties op de injectieplaats minder frequent waren in de IM-groep (15,8 %) vergeleken met de SC-groep (25,8 %).

Alle bijwerkingen werden bij 1940 kinderen beoordeeld. Bij deze kinderen werden vaccingerelateerde bijwerkingen, samengevat in sectie b, waargenomen bij personen na vaccinatie met M-M-RvaxPro (exclusief meldingen van geïsoleerde gevallen met een frequentie < 0,2 %).

In vergelijking met de eerste dosis wordt een tweede dosis van M-M-RvaxPro niet in verband gebracht met een verhoging van de incidentie en ernst van de klinische symptomen, inclusief symptomen die wijzen op een overgevoeligheidsreactie.

Bovendien zijn gegevens beschikbaar over andere bijwerkingen, die werden gerapporteerd zonder causaliteit of frequentie, bij het post-marketinggebruik van M-M-RvaxPro en/of in klinische studies en bij het post-marketinggebruik van eerdere formuleringen van monovalente en/of gecombineerde mazelen-, bof- en rubellavaccins die door MSD worden geproduceerd. Deze zijn samengevat in sectie b. De frequentie van deze bijwerkingen wordt gekwalificeerd als ‘niet bekend’ wanneer deze niet kan worden bepaald met de beschikbare gegevens. Deze gegevens werden gemeld op basis van meer dan 400 miljoen doses wereldwijd gedistribueerd.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik van M-M-RvaxPro waren koorts (38,5 °C of hoger); reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling en erytheem.

b. Tabel met overzicht van de bijwerkingen
De bijwerkingen zijn ingedeeld naar mate van voorkomen (frequentie), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende conventie:
[Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100, < 1/10); Soms (≥ 1/1000, < 1/100); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis†, atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis†	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem	Niet bekend
Psychische stoornissen	
Huilen	Soms
Prikkelbaarheid	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	

Afebriele convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis†, encefalopathie†, febriele convulsie (bij kinderen), syndroom van Guillain-Barré, hoofdpijn, mazelen 'inclusion body'encefalitis (MIBE) (zie rubriek 4.3), oogverlamming, optische neuritis, paresthesie, polyneuritis, polyneuropathie retrobulbaire neuritis, syncope	Niet bekend
Oogaandoeningen	
Conjunctivitis, retinitis	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Sensorineurale doofheid	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Rhinorrhoea	Soms
Bronchiale spasmen, hoest, pneumonie, pneumonitis (zie rubriek 4.3), keelpijn	Niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	
Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, pruritus, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson, huidgranuloom (geassocieerd met het rubellavirus afkomstig van het vaccin)	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Artritis† en/of artralgie† (gewoonlijk van voorbijgaande aard en zelden chronisch), myalgie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Koorts (38,5 °C of hoger), erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats en zwelling op de injectieplaats	Zeer vaak
Blauwe plek op de injectieplaats	Vaak
Huiduitslag op de injectieplaats	Soms
Branderig gevoel en/of steken van korte duur op de injectieplaats, malaise, papillitis, perifeer oedeem, zwelling, gevoeligheid, blaasjes op de injectieplaats, 'wheal and flare' (galbulten en roodheid) op de injectieplaats	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	
Vasculitis	Niet bekend

† zie onder c

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aseptische meningitis
Er werden gevallen van aseptische meningitis gerapporteerd na vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella. Hoewel er een oorzakelijk verband tussen andere stammen van bofvaccin en aseptische meningitis werd vastgesteld is er geen bewijs van een verband tussen het Jeryl Lynn bofvaccin en aseptische meningitis.

Encefalitis en encefalopathie

Bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelen bevattend vaccin werden gevaccineerd, zijn gevallen van '*measles inclusion body encephalitis*', pneumonitis en overlijden als direct gevolg van gedissemineerde infectie door het mazelenvaccinvirus gemeld (zie rubriek 4.3); gedissemineerde infecties door het bof- en rubellavaccinvirus zijn ook gemeld.

Subacute scleroserende panencefalitis
Er bestaat geen bewijs dat het mazelenvaccin subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) kan veroorzaken. Er zijn meldingen van SSPE bij kinderen die geen voorgeschiedenis hadden van een infectie met wild-type mazelen, maar wel het mazelenvaccin kregen. Sommige van deze gevallen kunnen het gevolg zijn geweest van niet-erkende mazelen in het eerste levensjaar of mogelijk van het mazelenvaccin. De resultaten van een retrospectief gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd door de US Centers for Disease Control and Prevention, geven aan dat het algemene effect van het mazelenvaccin was dat het bescherming biedt tegen SSPE door de mazelen – met zijn inherente risico van SSPE – te voorkomen.

Artralgie en/of artritis
Artralgie en/of artritis (gewoonlijk voorbijgaand en zelden chronisch) en polyneuritis zijn kenmerken van infectie met wild-type rubella en variëren qua frequentie en ernst afhankelijk van leeftijd en geslacht – bij volwassen vrouwen zijn de frequentie en ernst het hoogst, bij prepuberale kinderen het laagst. Na vaccinatie bij kinderen zijn gewrichtsreacties over het algemeen ongebruikelijk (0 tot 3 %) en van korte duur. Bij vrouwen zijn de incidentiepercentages van artritis en artralgie over het algemeen hoger dan bij kinderen (12 tot 20 %); de reacties zijn gewoonlijk meer uitgesproken en van langere duur. De symptomen kunnen maanden of in zeldzame gevallen jaren aanhouden. Bij adolescente meisjes lijken de reacties qua incidentie tussen die van kinderen en volwassen vrouwen in te liggen. Zelfs bij oudere vrouwen (35 tot 45 jaar) worden deze reacties over het algemeen goed verdragen en verstoren zij zelden de normale activiteiten.

Chronische artritis
Chronische artritis is in verband gebracht met wild-type rubella-infectie en is gerelateerd aan persistente virus- en/of virale antigenen geïsoleerd uit lichaamsweefsels. Slechts zelden ontwikkelden gevaccineerden chronische gewrichtssymptomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is zelden melding gemaakt van toediening van een hogere dan aanbevolen dosis M-M-RvaxPro, en het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat wordt waargenomen bij de aanbevolen dosis van M-M-RvaxPro.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: virusvaccin, ATC-code: J07BD52.

Evaluatie van de immunogeniciteit en de klinische werkzaamheid
Een vergelijkende studie met 1279 kinderen die M-M-RvaxPro of de vorige formulering (geproduceerd met humaan serumalbumine) van het mazelen-bof-rubellavaccin van MSD kregen toegediend, toonde een vergelijkbare immunogeniciteit en veiligheid aan bij de 2 producten.

Klinische studies met 284 kinderen van 11 maanden tot 7 jaar oud, die seronegatief waren voor de drie virussen, toonden aan dat de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van MSD zeer immunogeen is en over het algemeen goed verdragen wordt. In deze studies leidde een enkelvoudige injectie van het vaccin bij 95 % van de vatbare personen tot hemagglutinatie-inhiberende (HI) antilichamen tegen mazelen, bij 96 % tot neutraliserende antilichamen tegen bof en bij 99 % tot HI antilichamen tegen rubella.

Evaluatie van de immunogeniciteit bij kinderen van 9 tot 12 maanden op het moment van de eerste dosis
Met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin van MSD is een klinisch onderzoek uitgevoerd. Dit gebeurde volgens een schema van 2 doses die 3 maanden na elkaar werden toegediend bij 1620 gezonde proefpersonen van 9 tot 12 maanden oud op het moment van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftijdscohorten.

De volledige analyseset (gevaccineerde proefpersonen ongeacht hun antilichaamtiter op baseline) leverde hoge seroprotectiepercentages van > 99 % voor bof en rubella op na dosis 2, ongeacht de leeftijd van de gevaccineerde bij de eerste dosis. Na 2 doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 98,1 % wanneer de eerste dosis na 11 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9 % wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling 'non-inferiority' bereikt). Na twee doses was het seroprotectiepercentage tegen mazelen 94,6 % wanneer de eerste dosis na 9 maanden werd gegeven, vergeleken met 98,9 % wanneer de eerste dosis na 12 maanden werd gegeven (onderzoeksdoelstelling 'non-inferioriteit' niet bereikt).

De seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella voor de volledige analyseset worden vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Seroprotectiepercentages voor mazelen, bof en rubella 6 weken na dosis 1 en 6 weken na dosis 2 van het quadrivalente mazelen-bof-

Valentie (seroprotectieniveau)	Tijdstip	Dosis 1 na 9 maanden / dosis 2 na 12 maanden N = 527	Dosis 1 na 11 maanden / dosis 2 na 14 maanden N = 480	Dosis 1 na 12 maanden / dosis 2 na 15 maanden N = 466
		Seroprotectie-percentages [95 % BI]	Seroprotectie-percentages [95 % BI]	Seroprotectie-percentages [95 % BI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	**Na dosis 1**	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	**Na dosis 1**	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	**Na dosis 1**	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

De geometrisch gemiddelde titers (GMT's) na dosis 2 tegen bof en rubella waren vergelijkbaar voor alle leeftijdscategorieën. De GMT's tegen mazelen waren lager bij proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 9 maanden kregen in vergelijking met proefpersonen die de eerste dosis op de leeftijd van 11 of 12 maanden kregen.

Een vergelijkende studie bij 752 patiënten aan wie M-M-RvaxPro intramusculair of subcutaan werd toegediend toonde een vergelijkbaar profiel van immunogeniciteit bij beide toedieningswijzen aan.

De werkzaamheid van de bestanddelen van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van MSD werd vastgesteld in een reeks dubbelblinde, gecontroleerde 'field trials' die aantoonden dat elk van de afzonderlijke bestanddelen van het vaccin een hoge mate van beschermende werkzaamheid biedt. Uit deze studies bleek eveneens dat seroconversie als reactie op de vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella parallel loopt met de bescherming tegen deze ziekten.

Vaccinatie na blootstelling
Het vaccineren van personen die aan wild-type mazelen werden blootgesteld, kan enige bescherming bieden als het vaccin binnen 72 uur na de blootstelling kan worden toegediend. Wordt het vaccin echter enkele dagen vóór de blootstelling gegeven, dan kan het een aanzienlijke bescherming verschaffen. Er zijn geen sluitende bewijzen dat de vaccinatie van personen die recent aan wild-type bof of wild-type rubella blootstonden, bescherming zal bieden.

Werkzaamheid
Meer dan 400 miljoen doses van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van MSD zijn wereldwijd toegediend (van 1978 tot 2003). Het wijdverspreide gebruik in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden van een vaccinatieschema bestaande uit 2 doses heeft tot een daling van de incidentie met > 99 % van elk van de 3 beoogde ziekten geleid.

Niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen
Het is geïndiceerd om vatbare, niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen van vruchtbare leeftijd te vaccineren met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat, met inachtneming van bepaalde voorzorgsmaatregelen (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Het vaccineren van vatbare vrouwen na hun puberteit verzekert een individuele bescherming tegen het achteraf oplopen van een rubella-infectie tijdens een zwangerschap en dat voorkomt op zijn beurt weer dat de foetus besmet raakt en dat deze de daaraan inherente congenitale afwijkingen zou oplopen.

Nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die met vatbare, zwangere vrouwen in contact komen, zouden gevaccineerd moeten worden met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat (bijvoorbeeld M-M-RvaxPro of een monovalent rubellavaccin) om het risico op blootstelling van de zwangere vrouw te verkleinen.

Personen die waarschijnlijk vatbaar zijn voor bof en rubella
M-M-RvaxPro heeft de voorkeur bij vaccinatie van personen die waarschijnlijk vatbaar zijn voor bof en rubella. Personen die tegen mazelen gevaccineerd moeten worden, mogen, ongeacht hun immuuntoestand voor bof of rubella, M-M-RvaxPro toegediend krijgen als een monovalent mazelenvaccin niet direct beschikbaar is.

Gelijktijdige toediening
In een dubbelblind, met werkzame comparator gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek (Protocol V114-029) kregen 1720 gezonde baby's ofwel Vaxneuvance (een 15-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV)) of een 13-valent PCV. De baby's kregen ook standaard vaccinaties voor kinderen, waaronder M-M-RvaxPro op een leeftijd van 12 tot 15 maanden. M-M-RvaxPro werd hierbij gelijktijdig toegediend met een pneumokokkenconjugaatvaccin

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische studies zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Sorbitol (E 420)
Natriumfosfaat (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4)
Kaliumfosfaat (KH_2PO_4/K_2HPO_4)
Sucrose
Gehydrolyseerd gelatine
Medium 199 met zouten van Hanks
Minimum essentieel medium, Eagle (MEM)
Mononatrium L-glutamaat
Neomycine
Fenolrood
Natriumbicarbonaat ($NaHCO_3$)

Zoutzuur (HCl)(om de pH aan te passen)
Natriumhydroxide (NaOH)(om de pH aan te passen)

Oplosmiddel
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag het vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie moet het vaccin onmiddellijk gebruikt worden. Er is echter wel aangetoond dat het voor gebruik 8 uur stabiel blijft bij bewaring in een koelkast bij 2 °C - 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

M-M-RvaxPro met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Poeder in een flacon (Type I-glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een flacon (Type I-glas) met stop (chloorbutylrubber) in een verpakking van 1, 5 en 10.

M-M-RvaxPro met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde spuit:

Poeder in een flacon (Type I-glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde spuit (Type I-glas) met plunjerstop (broom- of chloorbutylrubber) en beschermdop (styreen-butadieenrubber).

Er zijn verpakkingen met 1, 10 en 20 voorgevulde spuit(en) zonder naald, met 1 losse naald of met 2 losse naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor het mengen met het oplosmiddel is het vaccinpoeder een lichtgele compacte kristallijne koek. Het oplosmiddel is een heldere kleurloze vloeistof. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een heldere gele vloeistof.

Gebruik het meegeleverde oplosmiddel om het vaccin te reconstitueren.

Het is belangrijk om voor elke patiënt een aparte steriele injectiespuit en injectienaald te gebruiken ter voorkoming van de overdracht van infectieuze agentia van de ene persoon op de andere.

Eén naald moet gebruikt worden voor reconstitutie en een aparte, nieuwe naald voor injectie.

Instructies voor de reconstitutie

M-M-RvaxPro met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een flacon:

Zuig de volledige inhoud van de flacon met oplosmiddel in een injectiespuit op die voor reconstitutie en injectie moet worden gebruikt. Spuit de hele inhoud van de injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen.

Het gereconstitueerde vaccin mag niet gebruikt worden als er deeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er anders uitziet dan hierboven beschreven is.

Het wordt aangeraden om het vaccin direct na reconstitutie toe te dienen om verlies van werkzaamheid te minimaliseren, of binnen 8 uur bij bewaring in de koelkast.

Het gereconstitueerde vaccin niet in de vriezer bewaren.

Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in een injectiespuit op, verwissel de naald en injecteer het hele volume subcutaan of intramusculair.

M-M-RvaxPro met oplosmiddel voor reconstitutie geleverd in een voorgevulde spuit:

Om de naald te bevestigen, moet deze stevig op het uiteinde van de spuit worden geplaatst en bevestigd door te draaien.

Spuit de hele inhoud van de spuit met oplosmiddel in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te krijgen.

Het gereconstitueerde vaccin mag niet gebruikt worden als er deeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er anders uitziet dan hierboven beschreven is.

Het wordt aanbevolen om het vaccin direct na reconstitutie toe te dienen om verlies van werkzaamheid te minimaliseren, of binnen 8 uur bij bewaring in de koelkast.

Het gereconstitueerde vaccin niet in de vriezer bewaren.

Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in een injectiespuit op, verwissel de naald en injecteer het volledige volume subcutaan of intramusculair.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 05 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.