

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

M-M-RvaxPro injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten
M-M-RvaxPro injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku
Tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokote (elävä)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) käyttökuntoon saatettua rokotetta sisältää:

Eläviä, heikennettyjä tuhkarokkovirusia¹ (Endersin Edmonston -kanta) $\geq 1 \times 10^3$ TCID₅₀*
Eläviä, heikennettyjä sikotautivirusia¹ (Jeryl Lynn [taso B] -kanta) $\geq 12,5 \times 10^3$ TCID₅₀*
Eläviä, heikennettyjä vihurirokkovirusia² (Wistar RA 27/3 -kanta) $\geq 1 \times 10^3$ TCID₅₀*

* annos, joka infektoi 50 % kudosviljelmästä

¹ Tuotettu kanan alkiosoluissa.

² Tuotettu ihmisen keuhkojen diploidisissa WI-38-fibroblasteissa.

Rokote saattaa sisältää jäämiä rekombinantista ihmisen albumiinista (rHa).
Tämä rokote sisältää jäämiä neomysiinistä. Ks. kohta 4.3.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 14,5 milligrammaa sorbitolia per annos. Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten.

Kuiva-aine on ennen käyttökuntoon saattamista vaaleankeltainen, tiivis kiteinen kakku ja liuotin on kirkas väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

M-M-RvaxPro on tarkoitettu rokottamiseen samanaikaisesti tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan 12 kuukauden iästä alkaen (ks. kohta 4.2).

M-M-RvaxPro-rokotetta voidaan antaa erityistapauksissa pikkulapsille 9 kuukauden iästä alkaen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Rokotetta käytetään tuhkarokkoepidemiatapauksissa tai altistuksen jälkeiseen rokottamiseen tai sellaisten aiemmin rokottamattomien, vähintään 9 kuukauden ikäisten henkilöiden rokottamiseen, jotka ovat tekemisissä mahdollisesti raskaana olevien naisten kanssa, sekä todennäköisesti sikotaudille ja vihurirokolle alttiiden henkilöiden rokottamiseen (ks. kohta 5.1).

M-M-RvaxPro-rokotetta pitää käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- 12 kuukauden ikäiset ja sitä vanhemmat:
12 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille annetaan yksi annos valittuna päivänä. Virallisten suositusten mukaisesti toinen annos voidaan antaa, kun ensimmäisen annoksen antamisesta on kulunut vähintään 4 viikkoa. Toinen annos on tarkoitettu niille, joille jostakin syystä ei ole kehittynyt vastetta ensimmäiseen annokseen.
- 9–12 kuukauden ikäiset lapset:
Immunogeenisuus- ja turvallisuustiedot osoittavat, että M-M-RvaxPro-rokotetta voidaan antaa 9–12 kuukauden ikäisille lapsille virallisten suositusten mukaisesti tai kun varhaisen suojan katsotaan olevan tarpeen (esim. päivähoito, tautiepidemiat tai matka alueelle, jossa esiintyy paljon tuhkarokkoa). Tällaiset lapset pitää rokottaa uudelleen 12–15 kuukauden iässä. Virallisten suositusten mukaisesti on syytä harkita tuhkarokkorokotteen lisäännosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- Alle 9 kuukauden ikäiset imeväiset:
Tällä hetkellä ei ole saatavissa tietoja M-M-RvaxPro-rokotteen tehosta ja turvallisuudesta alle 9 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Antotapa

Rokote injisoidaan lihakseen (i.m.) tai ihon alle (s.c.).

Suosittelavat pistoskohdat ovat reiden anterolateraalinen alue pienemmillä lapsilla ja hartialihaksen alue vanhemmilla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Rokote annetaan ihon alle (s.c.) trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastaville potilaille.

Ks. kohdasta 6.6 ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet sekä ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

EI SAA ANTAA SUONENSISÄISESTI.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jollekin tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien neomysiinille (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Raskaus. Lisäksi raskautta on vältettävä yhden (1) kuukauden ajan rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Rokotusta on siirrettävä sairauden vuoksi, johon liittyy yli 38,5 °C:n kuume.

Aktiivinen, hoitamaton tuberkuloosi. Tuberkuloosihoitoa saavilla lapsilla ei ole todettu sairauden pahenemista eläviä viruksia sisältävän tuhkarokkorokotuksen jälkeen. Tutkimuksia ei ole toistaiseksi tehty tuhkarokkovirusrokotteiden vaikutuksista hoitamattomaan tuberkuloosiin sairastaviin lapsiin.

Verisolumuutokset, leukemia, erityyppiset lymfoomat tai muut pahanlaatuiset kasvaimet, jotka vaikuttavat hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään.

Käynnissä oleva immunosuppressiohoito (mukaan lukien suuret kortikosteroidiannokset). M-M-RvaxPro ei ole vasta-aiheinen henkilöillä, jotka käyttävät paikallisesti tai pienellä annoksella parenteraalisesti kortikosteroideja (esim. astman profylaksiaan tai korvaushoitona).

Vaikeat humoraaliset tai sellulaariset (primaarit tai hankinnaiset) immuunipuutostilat, esimerkiksi SCID-oireyhtymä, agammaglobulinemia ja AIDS tai oireellinen HIV-infektio tai ikäspesifinen CD4⁺-T-lymfosyyttiosuus alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla < 25 %, 12–35 kuukauden ikäisillä lapsilla < 20 % ja 36–59 kuukauden ikäisillä lapsilla < 15 % (ks. kohta 4.4).

Vaikeasta immuunivajavuudesta kärsivillä potilailla, jotka on epähuomiossa rokotettu tuhkarokkorokotteella, on raportoitu tuhkarokkoinkluusiokappale-enkefaliittia (measles inclusion body encephalitis), pneumoniittia ja kuolemantapauksia suorana seurauksena laajalle levinneestä tuhkarokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta.

Aiemmin suvussa todettu synnynnäinen tai perinnöllinen immuunipuutos, mikäli rokotuksen saajan immunokompetenssista ei voida varmistua.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kuten kaikkien injisoitavien rokotteiden käytön yhteydessä, rokotuksen jälkeen esiintyvien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta on aina oltava helposti saatavilla asianmukaista lääketieteellistä hoitoa (ks. kohta 4.8).

Anafylaksian tai anafylaktoidisten reaktioiden riski saattaa olla suurentunut aiemmin allergioita sairastaneilla aikuisilla ja nuorilla. Rokotuksen antamisen jälkeen suositellaan tarkkaa seurantaa tällaisten reaktioiden varhaisten merkkien havaitsemiseksi.

Elävät tuhkarokko- ja sikotautirokotteet tuotetaan kanan alkiosoluviivijelmissä. Siksi henkilöillä, joilla on aiemmin ollut anafylaktisia, anafylaksiaa muistuttavia tai muita välittömiä reaktioita (esim. nokkosrokko, suun ja nielun turvotus, hengitysvaikeudet, verenpaineen lasku tai sokki) kananmunan nauttimisen jälkeen, välittömien yliherkkyysoireiden riski saattaa olla suurentunut. Tällaisissa tapauksissa mahdollinen hyöty-haittasuhde pitää arvioida tarkkaan ennen rokottamista.

Asiaan kuuluvaa varovaisuutta on noudatettava annettaessa M-M-RvaxPro-rokotetta henkilöille, joilla on aiemmin ollut tai joiden suvussa on ollut kouristuskouristuksia tai joilla on aiemmin todettu aivovaurioita. Lääkärin on oltava tarkkaavainen rokotusta mahdollisesti seuraavan lämmön nousun varalta (ks. kohta 4.8).

Mikäli 9–12 kuukauden ikäinen lapsi saa tuhkarokkorokotuksen tautiepidemian puhkeamisen vuoksi tai jonkin muun syyn takia, hänelle ei välttämättä kehity vastetta rokotteelle. Tämä johtuu äidistä peräisin olevista vasta-aineista lapsen verenkierron ja/tai immuunijärjestelmän kehittymättömyydestä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Trombosytopenia

Rokote on annettava ihon alle (s.c.) henkilöille, jotka sairastavat trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä, koska lihakseen (i.m.) annetusta pistoksesta voi seurata näillä henkilöillä verenvuotoa. Trombosytopeniasta kärsivillä henkilöillä tauti saattaa rokotuksen seurauksena muuttua vakavammaksi. Henkilöille, joille on kehittynyt trombosytopenia ensimmäisen M-M-RvaxPro-annoksen annon (tai sen aineosia sisältävän rokotteiden annon) jälkeen, saattaa kehittyä trombosytopenia myös toistuvien annosten yhteydessä. Tällöin saattaa olla tarpeen tutkia serologinen status mahdollisten lisärokotusannosten tarpeen määrittämiseksi. Tällaisissa tapauksissa mahdollinen hyöty-haittasuhde pitää arvioida tarkkaan ennen rokottamista (ks. kohta 4.8).

Muuta

Rokotusta voidaan harkita potilaille, joilla on tiettyjä immuunivajavuustiloja ja joiden kohdalla rokotuksen hyödyt ovat suurempia kuin siitä aiheutuvat riskit (oireettomat HIV-potilaat, IgG-

alaluokan puutokset, synnynnäinen neutropenia, krooninen granulomatoottinen sairaus ja komplementtipuutos sairaudet).

Immuunivajepotilaat, joilla ei ole tämän rokotteen vasta-aiheita (ks. kohta 4.3), eivät välttämättä saa yhtä hyvää vastetta kuin immunokompetentit henkilöt. Tästä syystä jotkut näistä potilaista saattavat rokotteesta huolimatta saada tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokkotartunnan, jos he joutuvat kontaktiin näiden virusten kanssa. Näitä potilaita on seurattava tarkoin tuhkarokon, parotiitin ja vihuriokon oireiden varalta.

M-M-RvaxPro-rokote ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille.

Tartunta

Suurimmalla osalla infektioille alttiista rokotetuista henkilöistä on todettu nenä- tai nielueritteissä vähäisiä määriä eläviä, heikennettyjä vihuriokkoviruksia 7–28 päivän ajan rokotuksesta. Ei ole vahvistettua näyttöä siitä, että nämä virukset tarttuisivat infektioille alttiisiin henkilöihin, jotka ovat tekemisissä rokotettujen henkilöiden kanssa. Näin ollen tartuntaa läheisen henkilökontaktin seurauksena ei voida pitää merkittävänä riskinä, mutta silti teoreettisesti mahdollisena. Vihuriokkorokotteen viruksen siirtymistä imeväisiin rintamaidon välityksellä on kuitenkin todettu ilman osoitusta kliinisestä sairaudesta (ks. kohta 4.6).

Enemmän heikennetyn Endersin Edmonston -kannan tuhkarokkovirusten tai Jeryl Lynn -kannan sikotautivirusten tarttumista rokotetuista henkilöistä infektioille alttiisiin henkilöihin ei ole raportoitu.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Sorbitoli (E420)

Tämä lääkevalmiste sisältää 14,5 mg sorbitolia per annos. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Vaikutukset laboratoriokeisiin: ks. kohta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immunoglobuliini

Immunoglobuliinia (Ig) ei saa antaa samanaikaisesti M-M-RvaxPro-rokotteen kanssa.

Immunoglobuliinin samanaikainen anto M-M-RvaxPro-rokotteen kanssa saattaa vaikuttaa häiritsevästi odotettuun immuunivasteeseen. Rokotusta tulisi lykätä ainakin kolmella kuukaudella veren- tai plasmansiirrosta tai ihmisperäisen immunoseerumiglobuliinin annosta.

Tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokkovasta-aineita sisältävien verivalmisteiden antoa, mukaan lukien immunoglobuliinivalmisteet, on vältettävä yhden kuukauden ajan M-M-RvaxPro-rokoteannoksen annosta, ellei sitä katsota ehdottoman välttämättömäksi.

Laboratoriookeet

On raportoitu, että elävien, heikennettyjen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkovirusrokotteiden antaminen erikseen saattaa tilapäisesti laskea ihon tuberkuliiniherkkyyttä. Mikäli tuberkuliinitesti on aiheellinen, se pitää tämän vuoksi tehdä joko ennen M-M-RvaxPro-rokotteen antoa, samanaikaisesti sen kanssa tai 4–6 viikkoa sen jälkeen.

Samanaikainen antaminen muiden rokotteiden kanssa

M-M-RvaxPro-rokote voidaan antaa samanaikaisesti pneumokokkikonjugaattirokotteiden kanssa.

Julkaistut kliiniset tiedot tukevat Merck Sharp & Dohme LLC -yhtiön (Rahway, NJ, Yhdysvallat; jäljempänä MSD) valmistaman aiemman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteiden antamista samanaikaisesti muiden lasten rokotteiden kanssa, mukaan lukien DTaP (tai DTwP), IPV (tai OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* tyyppi b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* tyyppi b ja hepatiitti B -rokote) ja VAR (varicella).

Nelivalenteilla tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotteilla ja MSD-yhtiön valmistamalla aiemmalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotteella tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella M-M-RvaxPro-rokote voidaan antaa samanaikaisesti hepatiitti A -rokotteiden kanssa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että vaikutusta immuunivasteeseen ei ollut ja että annettujen rokotteiden turvallisuusprofiilit olivat kaiken kaikkiaan samankaltaiset.

Koska M-M-RvaxPro-rokotteella on osoitettu olevan samankaltaiset turvallisuus- ja immunogeenisuusprofiilit kuin aiemmalla MSD-yhtiön valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotteiden formulaatiolla, voidaan tästä rokotteesta saatu kokemus huomioida.

M-M-RvaxPro-rokote pitää antaa joko samanaikaisesti toisen rokotteiden kanssa, mutta eri injektiokohtaan tai kuukautta ennen muun elävän rokotteiden antoa tai kuukausi sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevia naisia ei saa rokottaa M-M-RvaxPro-rokotteella.

M-M-RvaxPro-rokotteiden käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla.

Synnynnäistä vihurirokko-oireyhtymää ei raportoitu, kun tarkasteltiin yli 3 500:ta infektiolle altista naista, jotka tietämättään olevansa raskaana saivat vihurirokkoa sisältävää rokotetta raskauden alkuvaiheessa. Myöhemmin valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa lapsella, jonka äiti oli saanut tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteiden epähuomiossa raskauden aikana, todettiin rokotteen sisältämään vihurirokkokantaan liittyvä synnynnäinen vihurirokko-oireyhtymä.

Sikiövaurioita ei ole dokumentoitu, kun tuhkarokko- tai sikotautirokotteita on annettu raskaana oleville naisille.

Jos raskaana olevalle naiselle annetaan vahingossa tuhkarokko-, sikotauti- tai vihurirokkorokote, sitä ei tarvitse pitää syynä raskauden keskeytykseen.

Raskaaksi tulemista on vältettävä yhden (1) kuukauden ajan rokotteen saannin jälkeen. Naisia, jotka suunnittelevat raskautta, on neuvottava odottamaan tämä aika.

Imetys

Tutkimusten mukaan imettävät, synnytyksen jälkeen elävällä heikennetyllä vihurirokkorokotteella rokotetut naiset saattavat erittää viruksia rintamaitoon, josta ne siirtyvät imetettävään lapseen. Yhdelläkään imeväisellä, jolla serologisesti voitiin osoittaa vihurirokkoinfektio, ei esiintynyt oireellista tautia. Ei tiedetä, erittyvätkö rokotteen tuhkarokkovirukset tai sikotautivirukset ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi M-M-RvaxPro-rokotteiden antamisessa imettävälle naiselle on noudatettava varovaisuutta.

Hedelmällisyys

M-M-RvaxPro-rokotetta ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia rokotteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. M-M-RvaxPro-rokotteella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa M-M-RvaxPro-rokotetta annettiin 1 965 lapselle (ks. kohta 5.1) ja sen yleinen turvallisuusprofiili oli verrattavissa MSD-yhtiön valmistaman aiemman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen turvallisuusprofiiliin.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa 752 lasta sai M-M-RvaxPro-rokotetta joko lihakseen tai ihon alle. Kummankin antoreitin yleiset turvallisuusprofiilit olivat vastaavia keskenään, joskin pistoskohdan reaktioita esiintyi harvemmin i.m.-ryhmässä (15,8 %) verrattuna s.c.-ryhmään (25,8 %).

Kaikki haittavaikutukset arvioitiin 1 940 lapsen kohdalla. Näillä lapsilla rokotteeseen liittyvät haittavaikutukset, jotka on esitetty yhteenvetona kohdassa b, havaittiin M-M-RvaxPro-rokotteen annon jälkeen (lukuun ottamatta yksittäisiä havaintoja, joita oli < 0,2 %).

Verrattuna ensimmäiseen annokseen, toiseen annokseen M-M-RvaxPro-rokotetta ei liity kliinisten oireiden, mm. yliherkkyysoireisiin viittaavien oireiden ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen suurenemista.

Lisäksi on ilmoituksia muista haittavaikutuksista, joita on raportoitu M-M-RvaxPro-rokotteen käytön yhteydessä sen markkinoilletulon jälkeen ja/tai MSD-yhtiön aiemmin valmistamilla monovalenteilla rokotteilla ja tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokko-yhdistelmärokotteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja niiden markkinoilletulon jälkeisessä käytössä. Nämä haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona kohdassa b, syy-yhteydestä tai esiintymistiheydestä riippumatta. Näiden haittatapahtumien esiintymistiheys on ”tuntematon”, kun saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin. Nämä tiedot on ilmoitettu yli 400 miljoonasta maailmanlaajuisesti annetusta annoksesta.

Yleisimmät M-M-RvaxPro-rokotteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset olivat: kuume (38,5 °C tai korkeampi); pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, turvotus ja punoitus.

b. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

[Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
<i>Infektiot</i>	
Nenänielutulehdus, ylähengitysteiden infektio tai virusinfektio	Melko harvinainen
Aseptinen meningiitti [†] , epätyypillinen tuhkarokko, lisäkivistulehdus, kivistulehdus, välikorvatulehdus, parotiitti, riniitti, subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti [†]	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	
Paikallinen lymfadenopatia, trombositopenia	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Anafylaktoidinen reaktio, anafylaksia ja siihen liittyvät ilmiöt, kuten angioneuroottinen edeema, kasvojen turvotus ja perifeerinen edeema	Tuntematon
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Itku	Melko harvinainen
Ärtyneisyys	Tuntematon

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
<i>Hermosto</i>	
Kuumeettomat kouristukset tai kouristuskohtaukset, ataksia, heitehuimaus, enkefaliitti [†] , enkefalopatia [†] , kuumeikouristukset (lapsilla), Guillain-Barrén oireyhtymä, päänsärky, tuhkarokkoinkluusiokappale-enkefaliitti (measles inclusion body encephalitis, MIBE) (ks. kohta 4.3), silmähalvaus, optinen neuritti, parestesia, polyneuriitti, polyneuropatia, retrobulbaarineuriitti, synkopee	Tuntematon
<i>Silmät</i>	
Sidekalvotulehdus, verkkokalvotulehdus	Tuntematon
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Sisäkorvaperäinen kuurous	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Rinorrea	Melko harvinainen
Bronkospasmi, yskä, pneumonia, pneumoniitti (ks. kohta 4.3), kurkkukipu	Tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Ripuli tai oksentelu	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Tuhkarokkotyypinen ihottuma tai muu ihottuma	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Pannikuliitti, kutina, purppura, ihon kovettuminen, Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Niveltulehdus [†] ja/tai nivelkipu [†] (usein ohimenevä ja harvoin krooninen), lihaskipu	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Kuume (38,5 °C tai korkeampi), punoitus pistoskohdassa, kipu pistoskohdassa ja turvotus pistoskohdassa	Hyvin yleinen
Mustelma pistoskohdassa	Yleinen
Ihottuma pistoskohdassa	Melko harvinainen
Lyhytkestoinen kirvely ja/tai pistely pistoskohdassa, huonovointisuus, papilliitti, perifeerinen edeema, turvotus, arkuus, vesirakkulat pistoskohdassa, pahkurat ja kuumotus pistoskohdassa	Tuntematon
<i>Verisuonisto</i>	
Vaskuliitti	Tuntematon

[†] ks. kohta c

c. Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Aseptinen meningiitti

Aseptisen meningiitin tapauksia on ilmoitettu tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotuksen jälkeen. Vaikka muiden sikotautirotekantojen ja aseptisen meningiitin välillä on osoitettu olevan syy-yhteys, ei ole todisteita siitä, että Jeryl Lynn -sikotautirote voitaisiin yhdistää aseptiseen meningiittiin.

Enkefaliitti ja enkefalopatia

Vaikeasta immuunivajavuudesta kärsivillä potilailla, jotka on epähuomiossa rokotettu tuhkarokkorokotteella, on raportoitu tuhkarokkoinkluusiokappale-enkefaliittia (measles inclusion body encephalitis), pneumoniittia ja kuolemantapauksia suorana seurauksena laajalle levinneestä

tuhkarokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta. (katso kohta 4.3); laajalle levinneestä sikotauti- ja vihuriokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta on myös ilmoitettu.

Subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti

Ei ole näyttöä siitä, että tuhkarokkorokote aiheuttaisi subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia (SSPE). Lapsilla, jotka eivät ole sairastaneet villin tyypin viruksen aiheuttamaa tuhkarokkoa, mutta ovat saaneet tuhkarokkorokotuksen, on raportoitu subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia (SSPE). Osa näistä tapauksista on saattanut johtua oireettomasta tuhkarokosta, joka on sairastettu ensimmäisenä elinvuonna, tai mahdollisesti tuhkarokkorokotuksesta. Yhdysvalloissa (US Centers for Disease Control and Prevention) tehdyn retrospektiivisen tapausverrokkitutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että tuhkarokkorokotteen kokonaisvaikutus on ollut SSPE-tapauksilta suojaava, koska se ehkäisee tuhkarokkoa, johon luontaisesti liittyy SSPE:n riski.

Nivelkipu ja/tai niveltulehdus

Villin tyypin viruksen aiheuttama vihuriokkoinfektio ilmenee nivelkipuna ja/tai niveltulehduksena (usein ohimenevänä ja harvoin kroonisenä) sekä polyneuriittina. Oireiden esiintymistiheys ja vaikeusaste vaihtelevat iän ja sukupuolen mukaan ja ne ovat suurimmat aikuisilla naisilla ja pienimmät esimurrosikäisillä lapsilla. Lapsilla rokotuksen jälkeiset reaktiot nivelissä ovat yleensä melko harvinaisia (0–3 %) ja lyhytkestoisia. Naisilla niveltulehduksen ja nivelkivun ilmaantuvuus on yleisesti ottaen suurempi kuin lapsilla (12–20 %), ja reaktiot ovat yleensä selvemmin havaittavia ja pidempikestoisia. Oireet saattavat kestää kuukausia tai harvinaisissa tapauksissa vuosia. Nuorilla tytöillä reaktioiden esiintymistiheys on lapsilla ja aikuisilla naisilla havaittujen vastaavien esiintymistiheyksien välillä. Nämä reaktiot ovat yleensä hyvin siedettyjä ja haittaavat harvoin normaalia elämää vanhemmillakaan naisilla (35–45-vuotiaat).

Krooninen niveltulehdus

Krooninen niveltulehdus on yhdistetty villin tyypin viruksen aiheuttamaan vihuriokkoinfektioon, ja sen aiheuttajaksi on todettu kudoksista eristetty persistentti virus ja/tai virusantigeeni. Vain harvoissa tapauksissa rokotteen saajalle on kehittynyt kroonisia niveloireita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremman M-M-RvaxPro-rokoteannoksen antamisesta on raportoitu harvoin. Haittavaikutusprofiili on tällöin ollut verrattavissa suositellulla M-M-RvaxPro-rokoteannoksella havaittuun.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virusrokotteet, ATC-koodi: J07BD52.

Immunogeenisuuden ja kliinisen tehon arviointi

Vertailevassa tutkimuksessa, jossa 1 279 henkilölle annettiin M-M-RvaxPro-rokotetta tai MSD-yhtiön valmistamaa aiempaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotevalmistetta (valmistettu käyttäen ihmisen seerumin albumiinia), osoitettiin, että näillä kahdella valmisteella on samanlaiset immunogeeniset ja turvallisuusominaisuudet.

284:llä kolmelle virukselle seronegatiivisella lapsella, joiden iät vaihtelivat 11 kuukauden ja 7 vuoden välillä, tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, että MSD-yhtiön valmistama aiempi tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokote on erittäin immunogeeninen ja yleisesti hyvin siedetty. Näissä tutkimuksissa yksi rokoteinjektio indusoi tuhkarokon hemagglutinaation inhibition (HI) vasta-aineita 95 %:lla, sikotautia neutraloivia vasta-aineita 96 %:lla ja vihurirokon HI-vasta-aineita 99 %:lla infektioille alttiista henkilöistä.

Immunogeenisuuden arviointi lapsilla, jotka olivat 9–12 kuukauden ikäisiä ensimmäisen annoksen saadessaan

Kliinisessä tutkimuksessa MSD-yhtiön valmistamaa nelivalenttista tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokotetta annettiin 1 620 terveelle tutkittavalle kaksi annosta 3 kuukauden välein siten, että tutkittavat olivat 9–12 kuukauden ikäisiä saadessaan ensimmäisen annoksen. 1. ja 2. annoksen jälkeiset turvallisuusprofiilit olivat yleensä verrannollisia kaikissa ikäryhmissä.

Täydellisessä analyysisarjassa (rokotetut tutkittavat riippumatta heidän lähtötason vasta-ainetitteristään) havaittiin, että toisen annoksen jälkeiset serosuojuetasot olivat korkeat, > 99 % sikotautia ja vihuriokkoa vastaan, riippumatta siitä, minkä ikäisiä rokotettavat olivat ensimmäisen rokoteannoksen antohetkellä. Toisen annoksen jälkeinen serosuojuetaso tuhkarokkoa vastaan oli 98,1 %, kun ensimmäinen annos annettiin 11 kuukauden iässä, ja 98,9 %, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä (vähintään samanveroisuutta koskeva tutkimuksen tavoite saavutettiin). Kahden annoksen jälkeen serosuojuetaso tuhkarokkoa vastaan oli 94,6 %, kun ensimmäinen annos annettiin 9 kuukauden iässä, ja 98,9 %, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä (vähintään samanveroisuutta koskevaa tutkimuksen tavoitetta ei saavutettu).

Täydellisen analyysisarjan mukaiset serosuojuetasot tuhkarokkoa, sikotautia ja vihuriokkoa vastaan on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Serosuojuetasot tuhkarokkoa, sikotautia ja vihuriokkoa vastaan 6 viikkoa ensimmäisen ja 6 viikkoa toisen MSD-yhtiön valmistaman nelivalenttisen tuhkarokko-, sikotauti-, vihuriokko- ja vesirokkorokoteannoksen jälkeen – täydellinen analyysisarja

Virus (serosuoja- taso)	Ajan- kohta	1. annos 9 kk iässä / 2. annos 12 kk iässä N = 527	1. annos 11 kk iässä / 2. annos 14 kk iässä N = 480	1. annos 12 kk iässä / 2. annos 15 kk iässä N = 466
		Serosuojuetaso [95 % CI]	Serosuojuetaso [95 % CI]	Serosuojuetaso [95 % CI]
Tuhka- rokko (titteri ≥ 255 mIU/ml)	1. annoksen jälkeen	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	2. annoksen jälkeen	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Sikotauti (titteri ≥ 10 ELISA- vasta- aineyksikköä /ml)	1. annoksen jälkeen	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	2. annoksen jälkeen	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Vihuri- rokko	1. annoksen jälkeen	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]

(titteri ≥ 10 mIU/ml)	2. annoksen jälkeen	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]
-------------------------------	------------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

2. annoksen jälkeiset titterien geometriset keskiarvot (GMT:t) sikotautia ja vihurirokkoa vastaan olivat samantasoisia kaikissa ikäryhmissä, kun taas tuhkarokon GMT:t olivat alhaisempia tutkittavilla, jotka saivat ensimmäisen annoksen 9 kuukauden iässä, verrattuna tutkittaviin, jotka saivat ensimmäisen annoksen 11 tai 12 kuukauden iässä.

Vertailevassa tutkimuksessa, jossa 752 tutkittavaa sai M-M-RvaxPro-rokotetta joko lihakseen tai ihon alle, kummankin antoreitin immunogeenisuusprofiilit osoitettiin samankaltaisiksi.

MSD-yhtiön valmistaman aiemman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen aineosien teho todistettiin kaksoissokkoutettujen kenttätutkimusten sarjalla. Näissä tutkimuksissa osoitettiin yksittäisten rokotteiden aineosien aikaansaama huomattava suojateho. Näissä tutkimuksissa osoitettiin myös, että tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotuksen vasteena aikaansaatua serokonversio vastasi suojaa näitä tauteja vastaan.

Altistuksen jälkeinen rokottaminen

Villin tyypin tuhkarokkovirukselle altistuneiden henkilöiden rokottaminen saattaa antaa jonkinasteisen suojan, mikäli rokote voidaan antaa 72 tunnin kuluessa altistuksesta. Mikäli rokote annetaan muutamaa päivää ennen altistusta, voidaan saavuttaa huomattava suojavaikutus. Ei ole kuitenkaan pitäviä todisteita siitä, että rokottamisella saavutettaisiin suojavaikutus villin tyypin sikotauti- tai vihurirokkovirukselle juuri altistuneilla henkilöillä.

Tehokkuus

Maaailmanlaajuisesti on annettu (1978–2003) yli 400 miljoonaa annosta MSD-yhtiön valmistamaa aiempaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotetta. Yhdysvalloissa sekä eräissä muissa maissa, kuten Suomessa ja Ruotsissa, yleinen kahden annoksen rokotushjelma on vähentänyt kyseisten kolmen kohdetaudin esiintyvyyttä yli 99 %.

Ei-raskaana olevat nuoret tytöt ja aikuiset naiset

Infektioille alttiiden, ei-raskaana olevien nuorten tyttöjen ja aikuisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, rokottamista elävällä, heikennetyllä vihurirokkorokotteella voidaan pitää perusteltuna, mikäli huolehditaan tietyistä varotoimenpiteistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Infektioille alttiiden, murrosiän ohittaneiden naisten rokottaminen lisää yksilön suojaa myöhemmin raskauden aikana hankittua vihurirokkotartuntaa vastaan. Tämä puolestaan ehkäisee infektioita sikiöillä ja siitä seuraavia vihurirokon aiheuttamia synnynnäisiä vaurioita.

Rokottamattomien, yli 9 kuukauden ikäisten henkilöiden, jotka ovat kontaktissa infektioille alttiiden, raskaana olevien naisten kanssa, tulisi saada eläviä, heikennettyjä vihurirokkoviruksia sisältävä rokote (kuten M-M-RvaxPro tai monovalentti vihurirokkorokote), jotta raskaana olevan naisen altistumisriski vähenee.

Henkilöt, jotka ovat todennäköisesti alttiita sikotaudille ja vihurirokolle

M-M-RvaxPro-rokotetta suositellaan ensisijaisena rokotteena henkilöille, jotka ovat todennäköisesti alttiita sikotaudille ja vihurirokolle. Tuhkarokkorokotusta tarvitseville henkilöille voidaan antaa M-M-RvaxPro-rokote riippumatta heidän immuunitietistään sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan, mikäli monovalenttia tuhkarokkorokotetta ei ole helposti saatavilla.

Samanaikainen antaminen

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma V114-029), 1720 tervettä vauvaa satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta (15-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote) tai 13-valenttista pneumokokkikonjugaattirokotetta. Vauvat saivat myös lapsuusiässä tavanomaisesti annettavia rokotteita, mukaan lukien M-M-RvaxPro-rokotteen, joka annosteltiin 12–15 kuukauden iässä samanaikaisesti pneumokokkikonjugaattirokotteiden kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sorbitoli (E420)

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

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

Sakkarooosi

Hydrolysoitu liivate

Medium 199 / Hanks' salts

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Mononatrium-L-glutamaatti

Neomysiini

Fenolipunainen

Natriumbikarbonaatti (NaHCO_3)

Kloorivetyhappo (HCl) (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (NaOH) (pH:n säätöön)

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Rokote on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttövalmiin liuoksen on kuitenkin osoitettu säilyvän stabiilina kahdeksan tunnin ajan jääkaapissa (2–8 °C) säilytettynä.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C).

Ei saa jäätä.

Pidä kuiva-aineinjektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

M-M-RvaxPro ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, injektiopullossa:

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (butyylikumia), ja liuotin injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klooributyylikumia). Pakkauskoot 1, 5 ja 10.

M-M-RvaxPro ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, esitäytetyssä ruiskussa:

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (butyylikumia), ja liuotin esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on männän tulppa (bromo- tai klooributyylikumia) ja karkisuojaus (styreenibutadieenikumia).

Esitätetyn ruiskun karkisuojaus ja männän tulppa ja injektiopullon tulppa on valmistettu synteettisestä kumista, joka on lateksitonta.

Pakkauskoot 1, 10 ja 20 esitätettyä ruiskua, joko ilman neuloja, 1 erillisen neulan tai 2 erillisen neulan kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen sekoittamista liuottimen kanssa rokotekuiva-aine on vaaleankeltainen, tiivis kiteinen kakku. Liuotin on kirkas väritön neste. Täysin käyttökuntoon saatettuna rokote on kirkkaankeltainen neste.

Käytä rokotteen käyttökuntoon saattamiseen ainoastaan pakkauksen liuotinta.

On tärkeää käyttää jokaiselle potilaalle erillistä steriiliä ruiskua ja neulaa, jotta estetään tartuntaa aiheuttavien aineiden leviäminen henkilöstä toiseen.

Rokotteen käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä yhtä neulaa ja injektion antamiseen toista, uutta neulaa.

Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon

M-M-RvaxPro ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, injektiopullossa:

Vedä liuotininjektiopullon koko sisältö rokotteen käyttökuntoon saattamiseen ja injektion antamiseen käytettävään ruiskuun. Ruiskuta ruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Sekoita huolellisesti ravistamalla kevyesti.

Käyttökuntoon saatettua rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai jos liuottimen, kuiva-aineen tai käyttökuntoon saatetun rokotteen ulkonäkö eroaa yllä kuvatusta.

Rokotteen tehon säilyttämiseksi käyttökuntoon saatettu rokote on suositeltavaa antaa välittömästi tai jääkaapissa säilytettynä 8 tunnin kuluessa.

Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätä.

Vedä injektiopullostasi koko käyttökuntoon saatettu rokotemäärä ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

M-M-RvaxPro ja liuotin käyttökuntoon saattamista varten, esitäytetyssä ruiskussa:

Neulan kiinnittämiseksi paina se napakasti ruiskun kärkeen ja lukitse neula paikalleen kiertämällä sitä.

Ruiskuta liuotinruiskun koko sisältö kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Sekoita huolellisesti ravistamalla kevyesti.

Käyttökuntoon saatettua rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai jos liuottimen, kuiva-aineen tai käyttökuntoon saatetun rokotteen ulkonäkö eroaa yllä kuvatusta.

Rokotteen tehon säilyttämiseksi käyttökuntoon saatettu rokote on suositeltavaa antaa välittömästi tai jääkaapissa säilytettynä 8 tunnin kuluessa.

Käyttökuntoon saatettu rokote ei saa jäätyä.

Vedä injektiopullostaa koko käyttökuntoon saatettu rokotemäärä ruiskuun, vaihda neula ja anna koko tilavuus injektiona ihon alle tai lihakseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.5.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.5.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.