

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Mazelenvirus <sup>1</sup> Enders' Edmonston stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $1 \times 10^3$ CCID <sub>50</sub> *
Bofvirus <sup>1</sup> Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID <sub>50</sub> *
Rubellavirus <sup>2</sup> Wistar RA 27/3 stam (levend, verzwakt)	niet minder dan $1 \times 10^3$ CCID <sub>50</sub> *

\* 50% cel cultuur infectieuze dosis.

<sup>1</sup> geproduceerd in kippenembryocellen.

<sup>2</sup> 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.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sorbitol 14,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit.

Vóór reconstitutie is het poeder een lichtgele, compacte, kristallijnen cake 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 rubrieken 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 mogelijk vatbare zwangere vrouwen, en personen die mogelijk vatbaar zijn voor bof en rubella, zie rubriek 5.1.

M-M-RVAXPRO moet worden gebruikt op basis van 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 diegenen 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 (bijv. 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 bijkomende 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 of subcutaan worden geïnjecteerd.

De voorkeursplaats voor de injectie is het anterolaterale gebied van de dij bij jonge kinderen en de strek 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**

Geschiedenis van overgevoeligheid voor een mazelen-bof-rubellavaccin of voor een van de hulpstoffen, inclusief neomycine (zie rubriek 2, 4.4 en 6.1).

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  $>38,5^{\circ}\text{C}$ .

Actieve, onbehandelde tuberculose. Bij kinderen die onder behandeling waren voor tuberculose verergerde de ziekte niet toen ze geïmmuniseerd werden met een levend mazelenvirus. Er is tot op heden geen melding gemaakt van onderzoeken waarbij het effect van vaccins met het mazelenvirus op kinderen met onbehandelde tuberculose werd onderzocht.

Bloeddyscrasieën, leukemie, lymfomen van gelijk welk type 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 (bv. 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 12-35 maanden: CD4+ <20%; kinderen van 36-59 maanden: CD4+ <15% (zie rubriek 4.4).

Er werden gevallen van immunosuppressieve mazelen-encefalitis, longontsteking en overlijden als rechtstreeks gevolg van een infectie, verspreid door het mazelen-virusvaccin, gemeld bij personen met een ernstig verzwakt immuunsysteem die per ongeluk met een mazelenbevattend vaccin werden gevaccineerd.

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**

Zoals dit het geval is bij alle injecteerbare vaccins, moet passende medische behandeling snel beschikbaar zijn mochten zich zeldzame anafylactische reacties voordoen na toediening van het vaccin.

Volwassenen en adolescenten met een voorgeschiedenis van allergieën kunnen mogelijk een verhoogd risico op anafylactische 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 rechtstreekse reacties (*bv.* blaasjesvorming, opgezwollen mond en keel, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie of een shock) na het eten van eieren een verhoogd risico op rechtstreekse overgevoeligheidsreacties vertonen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen, alvorens een 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 een 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 oud 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).

Dit vaccin bevat 14,5 mg sorbitol als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit vaccin niet te krijgen.

#### Trombocytopenie

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 vertoonden trombocytopenie ontwikkelen bij de herhaling van de doses. De serologische status kan worden nagegaan om te bepalen of het al dan niet noodzakelijk is om bijkomende doses van het vaccin toe te dienen. In deze gevallen moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's afgewogen worden alvorens een vaccinatie te overwegen (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 opgevolgd ter controle op verschijnselen van mazelen, parotitis en rubella.

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

#### Overdracht

Tussen de 7<sup>de</sup> en de 28<sup>ste</sup> dag na de vaccinatie bemerkt men bij de meeste vatbare personen een excretie van kleine hoeveelheden van het levend, verzwakte rubellavirus via de neus of de keel. Er is geen vaststaand bewijs van overdracht van dit virus op vatbare personen die met de gevaccineerde personen in aanraking komen. 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-vaccinavirus 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<sup>TM</sup> stam van het bofvirus door gevaccineerde personen bij contacten met vatbare personen.

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 immunoglobuline 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 hoogst 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, op hetzelfde ogenblik of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO uitgevoerd worden.

#### Gebruik met andere vaccins

Tot nu toe zijn er geen specifieke studies uitgevoerd naar het gelijktijdige gebruik van M-M-RVAXPRO met andere vaccins. Aangezien echter is aangetoond dat M-M-RVAXPRO een veiligheids- en immunogeniciteitsprofiel heeft dat overeenstemt met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. geldt de ervaring met dit vaccin.

De gepubliceerde klinische gegevens ondersteunen de gelijktijdige toediening van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. 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 varicella. Wanneer M-M-RVAXPRO gelijktijdig met andere levende virale vaccins wordt toegediend, moet dat ofwel op verschillende injectieplaatsen gebeuren, ofwel één maand voor of na de toediening van deze andere vaccins.

Op basis van klinische studies met het quadrivalente mazelen-bof-rubella-varicellavaccin en met de vorige formulering van het gecombineerde mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc., kan M-M-RVAXPRO gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) worden toegediend met Prevenar en/of het hepatitis-A-vaccin. In deze klinische studies werd aangetoond dat de immunrespons niet werd beïnvloed en dat het algemene veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins vergelijkbaar was.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met M-M-RVAXPRO.

Er werden geen studies met M-M-RVAXPRO bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Het is niet bekend of M-M-RVAXPRO schadelijke effecten kan hebben op de foetus wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend, en of het voortplantingsvermogen erdoor aangetast kan worden.

Schade aan de foetus is echter niet gedocumenteerd wanneer mazelen- of bofvaccins aan zwangere vrouwen werden gegeven. Hoewel een theoretisch risico niet kan worden uitgesloten, zijn er geen gevallen van congenitaal rubellasyndroom gemeld onder meer dan 3.500 hiervoor vatbare vrouwen die zonder het te weten in een vroeg stadium van de zwangerschap waren toen ze werden gevaccineerd met een rubellabevattend vaccin. Daarom mag onbedoelde vaccinatie met mazelen-, bof- of rubellabevattende vaccins van zwangere vrouwen die niet wisten dat ze zwanger waren 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

Studies hebben aangetoond dat vrouwen in de postpartumperiode die borstvoeding geven en met het levende, verzwakte rubellavaccin gevaccineerd zijn, het virus in de moedermelk kunnen afscheiden en het aan hun kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen doorgeven. Geen enkele zuigeling met een serologisch gestaafde rubella-infectie kreeg een symptomatische aandoening. Het is niet bekend of het mazelen- of bof-vaccinavirus 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 van 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 wordt geacht geen of een verwaarloosbaar kleine invloed te hebben op de rijvaardigheid en 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 Merck & Co., Inc.

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

Alle bijwerkingen werden bij 1940 kinderen beoordeeld. Bij deze kinderen werden de 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 gaat een tweede dosis van M-M-RVAXPRO niet gepaard met een verhoging van de incidentie en ernst van de klinische symptomen, inclusief die 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 formules van monovalente en/of het gecombineerdere mazelen-, bof- en rubellavaccins die door Merck & Co, Inc. worden gefabriceerd. Deze zijn samengevat in sectie b (frequentie *niet bekend*). Deze informatie werd gerapporteerd op basis van meer dan 400 miljoen doses wereldwijd verdeeld.

De vaakst 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 erythem.

#### 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 ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ ); niet bekend (kan niet afgeleid worden uit de beschikbare gegevens)]

Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis <sup>†</sup> , atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis <sup>†</sup>	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifere oedeem	Niet bekend
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Afebriële convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis <sup>†</sup> , encefalopathie <sup>†</sup> , febrile 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
<i>Oogaandoeningen</i>	
Conjunctivitis, retinitis	Niet bekend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Sensorineurale doofheid	Niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Rhinorrhoea	Soms
Bronchiale spasmen, hoest, pneumonie, pneumonitis (zie rubriek 4.3.), keelpijn	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	

Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson, pruritus	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Arthritis <sup>†</sup> en/of artralgie <sup>†</sup> (gewoonlijk van voorbijgaande aard en zelden chronisch), myalgie	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
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, koorts (38,5°C of hoger), malaise, papillitis, perifeer oedeem, zwelling, gevoeligheid, vesikels op de injectieplaats, "wheal and flare" (kwaddel en roodheid) op de injectieplaats	Niet bekend
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vasculitis	Niet bekend

<sup>†</sup> 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 evidentie 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 mazelenvaccin virus gemeld (zie rubriek 4.3); gedissemineerde infecties door het bof en rodehond vaccinvirus zijn ook gemeld.

#### Subacute scleroserende panencefalitis

Er bestaat geen bewijs dat het mazelenvaccin 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 onherkende mazelen in het eerste levensjaar of mogelijk van het mazelenvaccin. De resultaten van een retrospectieve, gecontroleerde studie, verricht door de US Centers for Disease Control and Prevention, tonen 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 lichaamsspecimens. 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er is zelden melding gemaakt van toediening van een hogere dan aanbevolen dosering M-M-RVAXPRO, en het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat wordt waargenomen bij de aanbevolen dosering 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 1 279 kinderen die M-M-RVAXPRO of de vorige formulering (geproduceerd met humaan serumalbumine) van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. kregen toegediend, toonde een gelijksoortige 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 Merck & Co., Inc. zeer immunogeen is en over het algemeen goed verdragen wordt. In deze studies leidde één enkele injectie van het vaccin bij 95% van de vatbare personen tot het verschijnen van de hemagglutinatie-inhiberende (HI) antilichamen tegen mazelen, bij 96% ervan tot het verschijnen van neutraliserende antilichamen tegen bof en bij 99% ervan tot het verschijnen van hemagglutinatie-inhiberende 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 Merck & Co., Inc. is een klinisch onderzoek uitgevoerd. Dit gebeurde volgens een schema van 2 doses die 3 maanden na elkaar werden toegediend bij 1.620 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-inferiority’ 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-rubella-varicellavaccin van Merck & Co., Inc. – Full Analysis Set

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% CI]	Seroprotectie- percentages [95% CI]	Seroprotectie- percentages [95% CI]
<b>Mazelen</b> (titer $\geq 255$ mIE/ml)	<b>Na dosis 1</b>	72,3% [68,2; 76,1]	87,6% [84,2; 90,4]	90,6% [87,6; 93,1]
	<b>Na dosis 2</b>	94,6% [92,3; 96,4]	98,1% [96,4; 99,1]	98,9% [97,5; 99,6]
<b>Bof</b> (titer $\geq 10$ ELISA Ab-eenheden/ml)	<b>Na dosis 1</b>	96,4% [94,4; 97,8]	98,7% [97,3; 99,5]	98,5% [96,9; 99,4]
	<b>Na dosis 2</b>	99,2% [98,0; 99,8]	99,6% [98,5; 99,9]	99,3% [98,1; 99,9]
<b>Rubella</b> (titer $\geq 10$ IE/ml)	<b>Na dosis 1</b>	97,3% [95,5; 98,5]	98,7% [97,3; 99,5]	97,8% [96,0; 98,9]
	<b>Na dosis 2</b>	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 gelijkaardig profiel van immunogeniciteit tussen beide toedieningswijzen aan.

De werkzaamheid van de bestanddelen van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. werd bewezen in een reeks dubbelblinde, gecontroleerde “field trials” die aantoonde 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 natuurlijke 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 natuurlijke bof of natuurlijke rubella blootstonden, bescherming zal bieden.

#### Werkzaamheid

Meer dan 400 miljoen doses van de vorige formulering van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. zijn wereldwijd toegediend (van 1978 tot 2003). Het wereldwijd 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 rubriek 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 wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella

M-M-RVAXPRO wordt verkozen voor de vaccinatie van personen die wellicht 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 er niet dadelijk een monovalent mazelenvaccin beschikbaar is.

### **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken verricht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Sorbitol  
Natriumfosfaat  
Kaliumfosfaat  
Sucrose  
Gehydrolyseerd gelatine  
Medium 199 met zouten van Hanks  
Minimum essentieel medium, Eagle (MEM)  
Mononatrium L-glutamaat  
Neomycine  
Fenolrood  
Natriumbicarbonaat  
Zoutzuur (om de pH aan te passen)  
Natriumchloride (om de pH aan te passen)

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van 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 om dit te beschermen tegen licht.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met bevestigde injectienaald en plunjerstop (chloorbutylrubber) en injectienaaldkapje (natuurrubber) in een verpakking van 1 en 10.

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdop (styreen-butadien rubber) zonder injectienaald in een verpakking van 1, 10 en 20.

Poeder in een flacon (glas) met een stop (butylrubber) en oplosmiddel in een voorgevulde injectiespuit (glas) met plunjerstop (chloorbutylrubber) en beschermdop (styreen-butadien rubber) en één of twee losse naalden, in een verpakking van 1, 10 en 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik het meegeleverde oplosmiddel voor de reconstitutie. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt vermengd, is het een lichtgeel, compact kristallijne koekje. Na volledige reconstitutie is het vaccin een heldere, gele vloeistof.

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

#### Instructies voor de reconstitutie

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 partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er niet uitziet zoals hierboven beschreven is.

Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

Indien twee losse naalden meegeleverd zijn: gebruik de ene naald om het vaccin te reconstitueren en de andere voor toediening hiervan aan de te vaccineren persoon.

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

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

SANOFI PASTEUR MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankrijk

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

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2006  
Datum van laatste verlenging: 11 mei 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).