

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

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

Il vaccino può contenere tracce di albumina umana ricombinante (rHA).
Questo vaccino contiene una quantità in tracce di neomicina. Vedere paragrafo 4.3.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi:

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

Lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi:

Dati di immunogenicità e sicurezza mostrano che M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in accordo con le raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione precoce (ad es. asili, situazioni di epidemia, o un viaggio presso una zona con alta incidenza di morbillo). Questi lattanti devono essere rivaccinati a 12-15 mesi. Deve essere tenuta in considerazione in accordo con le raccomandazioni ufficiali una dose aggiuntiva di un vaccino contenente il morbillo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti di età inferiore ai 9 mesi:

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

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferenziali di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

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

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

NON INIETTARE PER VIA INTRAVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

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

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

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

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

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

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ <25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ <15% (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccिनico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

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

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

Trombocitopenia

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

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

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite o la rosolia in caso di contatto, nonostante un'appropriate somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i segni di morbillo, parotite e rosolia.

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

Trasmissione

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

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

Interferenza con i test di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Immunoglobuline

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

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

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

Esami di laboratorio

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo in qualsiasi momento prima della vaccinazione con M-M-RVAXPRO o contemporaneamente, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Impiego con altri vaccini

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con M-M-RVAXPRO.

Non sono stati condotti studi con M-M-RVAXPRO in donne in gravidanza. Non è noto se M-M-RVAXPRO può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per il morbillo o per la parotite a donne in gravidanza. Sebbene non si possa escludere un rischio teorico, non sono stati riportati casi di sindrome da rosolia congenita in più di 3.500 donne suscettibili che, al momento della somministrazione di un vaccino contenente la rosolia, erano inconsapevolmente nelle prime fasi della gravidanza. Pertanto, la vaccinazione accidentale delle donne inconsapevolmente in gravidanza con vaccini contenenti morbillo, parotite o rosolia non deve essere motivo di interruzione della gravidanza.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 1.965 bambini (vedere paragrafo 5.1), ed il profilo generale di sicurezza era confrontabile con quello della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

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

Tutte le reazioni avverse sono state valutate su 1.940 bambini. In questi bambini le reazioni avverse correlate al vaccino, riportate nella sezione b, sono state osservate a seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO (ad esclusione di eventi isolati riportati con frequenza < 0,2%).

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

Inoltre, sono disponibili e sono elencate nella sezione b altre reazioni avverse riportate, senza evidenza di relazione causale o di frequenza, durante l'uso post-marketing di M-M-RVAXPRO e/o durante gli studi clinici e l'uso post-marketing delle precedenti formulazioni dei vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come "non nota" quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Tali dati sono stati riportati sulla base di più di 400 milioni di dosi somministrate nel mondo.

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

b. Tabella delle reazioni avverse

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

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

| Reazioni avverse | Frequenza |
|---|------------|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i> | |
| Nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori o infezione virale | Non comune |
| Meningite asettica [†] , morbillo atipico, epididimite, orchite, otite media, parotite, rinite, panencefalite sclerosante subacuta [†] | Non nota |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | |
| linfadenopatia locale, trombocitopenia | Non nota |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | |
| Reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico | Non nota |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | |
| Irritabilità | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Convulsioni o crisi convulsive senza febbre, atassia, capogiri, encefalite [†] , encefalopatia [†] , convulsione febbrile (nei bambini), sindrome di Guillain-Barré, cefalea, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (MIBE: <i>measles inclusion body encephalitis</i>) (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, neurite ottica, parestesia, polineurite, polineuropatia, neurite retrobulbare, sincope | Non nota |

| | |
|---|--------------|
| <i>Patologie dell'occhio</i> | |
| Congiuntivite, retinite | Non nota |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | |
| Sordità neurosensoriale | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | |
| Rinorrea | Non comune |
| Spasmo bronchiale, tosse, infiammazione polmonare, polmonite (vedere paragrafo 4.3), mal di gola | Non nota |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Diarrea o vomito | Non comune |
| Nausea | Non nota |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | |
| Esantema morbilliforme o altra eruzione cutanea | Comune |
| Orticaria | Non comune |
| Pannicolite, prurito, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | |
| Artrite [†] e/o artralgia [†] (di solito transitoria e raramente cronica), mialgia | Non nota |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| Febbre (38,5°C o superiore), eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione e gonfiore al sito di iniezione | Molto comune |
| Ecchimosi al sito di iniezione | Comune |
| Eruzione cutanea in sede di iniezione | Non comune |
| Brucciore e/o sensazione di puntura di breve durata al sito di iniezione, malessere, papillite, edema periferico, gonfiore, dolorabilità, vesciche al sito di iniezione, livido e calore al sito di iniezione | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | |
| Vasculite | Non nota |

[†] vedere sezione c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

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

Encefalite ed encefalopatia

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

Panencefalite sclerosante subacuta

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

Artralgia e/o artrite

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

Artrite cronica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD52

Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia clinica

Uno studio comparativo su 1.279 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO o la precedente formulazione (prodotta con albumina sierica umana) del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. ha dimostrato una immunogenicità e sicurezza simili tra i 2 prodotti.

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

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

È stato condotto uno studio clinico con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato secondo una schedula a 2 dosi con dosi somministrate a 3 mesi di distanza, su 1.620 soggetti sani di età compresa tra 9 e 12 mesi al

momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo le dosi 1 e 2 è stato generalmente confrontabile per tutte le coorti di età.

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

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

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

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

| Valenza (livello di sieroprotezione) | Tempo di valutazione | Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527 | Dose 1 a-11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480 | Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466 |
|--|----------------------|---|--|--|
| | | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] |
| Morbillo (titolo ≥ 255 mUI/ml) | Post-Dose 1 | 72,3% [68,2; 76,1] | 87,6% [84,2; 90,4] | 90,6% [87,6; 93,1] |
| | Post-Dose 2 | 94,6% [92,3; 96,4] | 98,1% [96,4; 99,1] | 98,9% [97,5; 99,6] |
| Parotite (titolo ≥ 10 ELISA Ab unità/ml) | Post-Dose 1 | 96,4% [94,4; 97,8] | 98,7% [97,3; 99,5] | 98,5% [96,9; 99,4] |
| | Post-Dose 2 | 99,2% [98,0; 99,8] | 99,6% [98,5; 99,9] | 99,3% [98,1; 99,9] |
| Rosolia (titolo ≥ 10 UI/ml) | Post-Dose 1 | 97,3% [95,5; 98,5] | 98,7% [97,3; 99,5] | 97,8% [96,0; 98,9] |
| | Post-Dose 2 | 99,4% [98,3; 99,9] | 99,4% [98,1; 99,9] | 99,6% [98,4; 99,9] |

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

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

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

Vaccinazione in post-esposizione

La vaccinazione in soggetti esposti al morbillo selvaggio può fornire una certa protezione se il vaccino viene somministrato entro 72 ore dopo l'esposizione. Se, tuttavia, il vaccino viene somministrato

pochi giorni prima dell'esposizione, può essere garantita una protezione sostanziale. Non esiste un'evidenza conclusiva che la vaccinazione di individui da poco tempo esposti alla parotite ed alla rosolia selvaggia fornirà protezione.

Efficacia nella pratica clinica

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

Ragazze adolescenti e donne adulte non in gravidanza

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

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

Individui possibilmente suscettibili alla parotite ed alla rosolia

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sorbitolo

Sodio fosfato

Potassio fosfato

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Medium 199 con sali di Hanks

Medium minimo di Eagle (MEM)

Sodio L-glutammato

Neomicina

Rosso Fenolo

Sodio bicarbonato

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente; tuttavia la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore quando refrigerato a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica) e solvente in flaconcino (vetro) con tappo (gomma clorobutilica) in confezioni da 1 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

Aspirare l'intero volume di solvente in una siringa da impiegare per la ricostituzione e per l'iniezione. Iniettare l'intero contenuto della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.

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

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

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2006
Data del rinnovo più recente: 11 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

* 50% della dose infettante la coltura cellulare

¹ Prodotto su cellule embrionali di pollo.

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

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile in siringa preriempita.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi:

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

Lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi:

Dati di immunogenicità e sicurezza mostrano che M-M-RVAXPRO può essere somministrato a lattanti di età compresa tra 9 e 12 mesi in accordo con le raccomandazioni ufficiali o quando è considerata necessaria una protezione precoce (ad es. asili, situazioni di epidemia, o un viaggio presso una zona con alta incidenza di morbillo).-Questi lattanti devono essere rivaccinati a 12-15 mesi. Deve essere tenuta in considerazione in accordo con le raccomandazioni ufficiali una dose addizionale di un vaccino contenente il morbillo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Lattanti di età inferiore ai 9 mesi:

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

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) o sottocutanea (s.c.).

I siti preferenziali di iniezione sono l'area antero-laterale della coscia nei bambini più piccoli e l'area deltoidea nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti.

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

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

NON INIETTARE PER VIA INTRAVASCOLARE.

4.3 Controindicazioni

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

Gravidanza. Inoltre la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.6).

La vaccinazione deve essere posticipata in presenza di qualsiasi malattia con febbre > 38,5°C.

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

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

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

Grave immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), ad es. immunodeficienza combinata grave, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica, oppure una percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ in bambini di età inferiore a 12 mesi: CD4+ <25%; in bambini di età compresa tra 12-35 mesi: CD4+ < 20%; in bambini di età compresa tra 36-59 mesi: CD4+ <15% (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa dal virus vaccinico del morbillo.

Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

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

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

Trombocitopenia

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

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

Altro

La vaccinazione può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate laddove i benefici superano i rischi (pazienti affetti da HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e patologie da deficit del complemento).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione (vedere paragrafo 4.3) possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti, pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite o la rosolia in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i segni di morbillo, parotite e rosolia.

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

Trasmissione

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

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

Interferenza con i test di laboratorio: vedere paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Immunoglobuline

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

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

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

Esami di laboratorio

È stato segnalato che i vaccini a virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente possono determinare una depressione temporanea della intradermoreazione alla tubercolina. Perciò, se si dovesse eseguire un test alla tubercolina, è necessario effettuarlo in qualsiasi momento prima della vaccinazione con M-M-RVAXPRO o contemporaneamente, oppure da 4 a 6 settimane dopo la vaccinazione.

Impiego con altri vaccini

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in gravidanza non devono essere vaccinate con M-M-RVAXPRO.

Non sono stati condotti studi con M-M-RVAXPRO in donne in gravidanza. Non è noto se M-M-RVAXPRO può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la capacità riproduttiva.

Tuttavia, non è stato documentato alcun danno al feto a seguito della somministrazione di vaccini per il morbillo o per la parotite a donne in gravidanza. Sebbene non si possa escludere un rischio teorico, non sono stati riportati casi di sindrome da rosolia congenita in più di 3.500 donne suscettibili che, al momento della somministrazione di un vaccino contenente la rosolia, erano inconsapevolmente nelle prime fasi della gravidanza. Pertanto, la vaccinazione accidentale delle donne inconsapevolmente in gravidanza con vaccini contenenti morbillo, parotite o rosolia non deve essere motivo di interruzione della gravidanza.

La gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione. È necessario quindi consigliare alle donne che intendono avere una gravidanza, di posticiparla.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso degli studi clinici, M-M-RVAXPRO è stato somministrato a 1.965 bambini (vedere paragrafo 5.1), ed il profilo generale di sicurezza era confrontabile con quello della precedente formulazione del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc.

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

Tutte le reazioni avverse sono state valutate su 1.940 bambini. In questi bambini le reazioni avverse correlate al vaccino, riportate nella sezione b, sono state osservate a seguito della vaccinazione con M-M-RVAXPRO (ad esclusione di eventi isolati riportati con frequenza < 0,2%).

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

Inoltre, sono disponibili e sono elencate nella sezione b altre reazioni avverse riportate, senza evidenza di relazione causale o di frequenza, durante l'uso post-marketing di M-M-RVAXPRO e/o durante gli studi clinici e l'uso post-marketing delle precedenti formulazioni dei vaccini monovalenti e combinati del morbillo, della parotite e della rosolia prodotti da Merck & Co., Inc. La frequenza di queste reazioni avverse è descritta come "non nota" quando non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Tali dati sono stati riportati sulla base di più di 400 milioni di dosi somministrate nel mondo.

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

b. Tabella delle reazioni avverse

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

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, < 1/10); Non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

| Reazioni avverse | Frequenza |
|---|------------|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i> | |
| Nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori o infezione virale | Non comune |
| Meningite asettica [†] , morbillo atipico, epididimite, orchite, otite media, parotite, rinite, panencefalite sclerosante subacuta [†] | Non nota |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | |
| linfadenopatia locale, trombocitopenia | Non nota |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i> | |
| Reazione anafilattoide, anafilassi e fenomeni correlati quali edema angioneurotico, edema facciale ed edema periferico | Non nota |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | |
| Irritabilità | Non nota |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Convulsioni o crisi convulsive senza febbre, atassia, capogiri, encefalite [†] , encefalopatia [†] , convulsione febbrile (nei bambini), sindrome di Guillain-Barré, cefalea, encefaliti da morbillo con corpi inclusi (MIBE: <i>measles inclusion body encephalitis</i>) (vedere paragrafo 4.3), paralisi oculare, neurite ottica, parestesia, polineurite, polineuropatia, neurite retrobulbare, sincope | Non nota |

| | |
|---|--------------|
| <i>Patologie dell'occhio</i> | |
| Congiuntivite, retinite | Non nota |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | |
| Sordità neurosensoriale | Non nota |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | |
| Rinorrea | Non comune |
| Spasmo bronchiale, tosse, infiammazione polmonare, polmonite (vedere paragrafo 4.3), mal di gola | Non nota |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Diarrea o vomito | Non comune |
| Nausea | Non nota |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | |
| Esantema morbilliforme o altra eruzione cutanea | Comune |
| Orticaria | Non comune |
| Pannicolite, prurito, porpora, indurimento cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson | Non nota |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | |
| Artrite [†] e/o artralgia [†] (di solito transitoria e raramente cronica), mialgia | Non nota |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| Febbre (38,5°C o superiore), eritema al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione e gonfiore al sito di iniezione | Molto comune |
| Ecchimosi al sito di iniezione | Comune |
| Eruzione cutanea in sede di iniezione | Non comune |
| Brucciore e/o sensazione di puntura di breve durata al sito di iniezione, malessere, papillite, edema periferico, gonfiore, dolorabilità, vesciche al sito di iniezione, livido e calore al sito di iniezione | Non nota |
| <i>Patologie vascolari</i> | |
| Vasculite | Non nota |

[†] vedere sezione c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite asettica

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

Encefalite ed encefalopatia

Nei soggetti gravemente immunocompromessi, inavvertitamente vaccinati con un vaccino contenente morbillo, sono state riportate encefaliti da morbillo con corpi inclusi, polmoniti, ed esito fatale quale diretta conseguenza di un'infezione diffusa da virus vaccinico del morbillo (vedere paragrafo 4.3); è stata inoltre riportata un'infezione diffusa da virus vaccinico della parotite e della rosolia.

Panencefalite sclerosante subacuta

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

Artralgia e/o artrite

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

Artrite cronica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BD52

Valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia clinica

Uno studio comparativo su 1.279 soggetti che avevano ricevuto M-M-RVAXPRO o la precedente formulazione (prodotta con albumina sierica umana) del vaccino del morbillo, della parotite e della rosolia prodotto da Merck & Co., Inc. ha dimostrato una immunogenicità e sicurezza simili tra i 2 prodotti.

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

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

È stato condotto uno studio clinico con il vaccino quadrivalente del morbillo, della parotite, della rosolia e della varicella, prodotto da Merck & Co., Inc., somministrato secondo una schedula a 2 dosi con dosi somministrate a 3 mesi di distanza, su 1.620 soggetti sani di età compresa tra 9 e 12 mesi al

momento della prima dose. Il profilo di sicurezza dopo le dosi 1 e 2 è stato generalmente confrontabile per tutte le coorti di età.

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

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

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

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

| Valenza (livello di sieroprotezione) | Tempo di valutazione | Dose 1 a 9 mesi / Dose 2 a 12 mesi N = 527 | Dose 1 a-11 mesi / Dose 2 a 14 mesi N = 480 | Dose 1 a 12 mesi / Dose 2 a 15 mesi N = 466 |
|--|----------------------|---|--|--|
| | | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] | Tassi di sieroprotezione [IC 95%] |
| Morbillo (titolo ≥ 255 mUI/mL) | Post-Dose 1 | 72,3% [68,2; 76,1] | 87,6% [84,2; 90,4] | 90,6% [87,6; 93,1] |
| | Post-Dose 2 | 94,6% [92,3; 96,4] | 98,1% [96,4; 99,1] | 98,9% [97,5; 99,6] |
| Parotite (titolo ≥ 10 ELISA Ab unità/mL) | Post-Dose 1 | 96,4% [94,4; 97,8] | 98,7% [97,3; 99,5] | 98,5% [96,9; 99,4] |
| | Post-Dose 2 | 99,2% [98,0; 99,8] | 99,6% [98,5; 99,9] | 99,3% [98,1; 99,9] |
| Rosolia (titolo ≥ 10 UI/mL) | Post-Dose 1 | 97,3% [95,5; 98,5] | 98,7% [97,3; 99,5] | 97,8% [96,0; 98,9] |
| | Post-Dose 2 | 99,4% [98,3; 99,9] | 99,4% [98,1; 99,9] | 99,6% [98,4; 99,9] |

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

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

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

Vaccinazione in post-esposizione

La vaccinazione in soggetti esposti al morbillo selvaggio può fornire una certa protezione se il vaccino viene somministrato entro 72 ore dopo l'esposizione. Se, tuttavia, il vaccino viene somministrato

pochi giorni prima dell'esposizione, può essere garantita una protezione sostanziale. Non esiste un'evidenza conclusiva che la vaccinazione di individui da poco tempo esposti alla parotite ed alla rosolia selvaggia fornirà protezione.

Efficacia nella pratica clinica

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

Ragazze adolescenti e donne adulte non in gravidanza

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

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

Individui possibilmente suscettibili alla parotite ed alla rosolia

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sorbitolo

Sodio fosfato

Potassio fosfato

Saccarosio

Gelatina idrolizzata

Medium 199 con sali di Hanks

Medium minimo di Eagle (MEM)

Sodio L-glutammato

Neomicina

Rosso Fenolo

Sodio bicarbonato

Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere utilizzato immediatamente; tuttavia la stabilità durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore quando refrigerato a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare il flaconcino di polvere nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

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

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

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

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2006
Data del rinnovo più recente: 11 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
PO Box 4
West Point
Pennsylvania 19486
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco