

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

Het vaccin kan sporen van recombinant humaan albumine (rHA) bevatten.

Dit vaccin bevat sporen van neomycine. Zie rubriek 4.3.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit vaccin bevat 14,5 mg sorbitol. Zie rubriek 4.4

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Vóór reconstitutie is het poeder een lichtgele, compacte, kristallijne 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 rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor gebruik bij uitbraak van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met 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 (bijvoorbeeld bij dagopvang, uitbraaksituaties of een reis naar een regio waar veel mazelen voorkomen). Dergelijke kinderen moeten op de leeftijd van 12 tot 15 maanden opnieuw worden gevaccineerd. Een bijkomende dosis van een mazelen bevattend vaccin moet worden overwogen in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubriek 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 deltapier 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 $>38,5$ °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 (bijvoorbeeld voor profylaxe van astma of substitutietherapie).

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

Er werden gevallen van immunosuppressieve mazelen-encefelitis, 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 mazelen bevattend 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 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 (zie rubriek 4.8).

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 (bijvoorbeeld 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 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 rubriek 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

Het vaccin moet bij patiënten met trombocytopenie of een coagulatiestoornis subcutaan worden toegediend, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening. Personen met een recente trombocytopenie kunnen na de vaccinatie een ernstiger vorm van trombocytopenie ontwikkelen. Bovendien kunnen personen die bij de eerste dosis M-M-RVAXPRO (of een van de bestanddelen van het vaccin) trombocytopenie 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^{de} en de 28^{ste} 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™ 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 VAR (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 immuunrespons 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 3500 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 de 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 vaccingelerelateerde 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 symptomen die wijzen op een overgevoeligheidsreactie.

Bovendien zijn gegevens beschikbaar over andere bijwerkingen, die werden gerapporteerd zonder causaliteit of frequentie, bij het post-marketinggebruik van M-M-RVAXPRO en/of in klinische studies en bij het post-marketinggebruik van eerdere formules van monovalente en/of gecombineerdere mazelen-, bof- en rubellavaccins die door Merck & Co, Inc. worden gefabriceerd. Deze zijn samengevat in sectie b. De frequentie van deze bijwerkingen wordt gekwalificeerd als 'niet bekend' wanneer deze niet kan worden bepaald met de beschikbare gegevens. Deze 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 erytheem.

b. Tabel met overzicht van de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar mate van voorkomen (frequentie), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis [†] , atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis [†]	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem	Niet bekend
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Afebriële convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis [†] , encefalopathie [†] , febrile	Niet bekend

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	
<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>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, pruritus, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson,	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Artritis [†] en/of artralgie [†] (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, 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

[†] 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 mazelenvaccinivirus gemeld (zie rubriek 4.3); gedissemineerde infecties door het bof en rodehond vaccinivirus 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

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 1279 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 1620 gezonde proefpersonen van 9 tot 12 maanden oud op het moment van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftijdscohorten.

De volledige analyseset (gevacineerde 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 % BI]	Seroprotectie- percentages [95 % BI]	Seroprotectie- percentages [95 % BI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	Na dosis 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	Na dosis 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	Na dosis 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

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

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

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 wijdverspreide gebruik in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden van een vaccinatieschema bestaande uit 2 doses heeft tot een daling van de incidentie met >99 % van elk van de 3 beoogde ziekten geleid.

Niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen

Het is geïndiceerd om vatbare, niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen van vruchtbare leeftijd te vaccineren met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat, met inachtneming van bepaalde voorzorgsmaatregelen (zie 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 ter bescherming 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 flacon (glas) met stop (chlorbutylrubber) in een verpakking van 1 en 10.

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 poeder een lichtgeel, compact kristallijnen 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 agentia van de ene persoon op de andere.

Instructies voor de reconstitutie

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

worden als er partikeltjes aanwezig zijn of als het oplosmiddel, het poeder of het gereconstitueerde vaccin er anders uitziet dan 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

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/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>.

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

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis.

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

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

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 rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor gebruik bij uitbraak van mazelen, of voor vaccinatie na blootstelling, of voor gebruik bij nog niet gevaccineerde personen ouder dan 9 maanden die in aanraking komen met 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 (bijvoorbeeld bij dagopvang, uitbraaksituaties of een reis naar een regio waar veel mazelen voorkomen). Dergelijke kinderen moeten op de leeftijd van 12 tot 15 maanden opnieuw worden gevaccineerd. Een bijkomende dosis van een mazelenbevattend vaccin moet worden overwogen in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubriek 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 deltapier 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 $>38,5$ °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 (bijvoorbeeld voor profylaxe van astma of substitutietherapie).

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

Er werden gevallen van immunosuppressieve mazelen-encefelitis, 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 (bijvoorbeeld 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 rubriek 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^{de} en de 28^{ste} 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™ 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.

Gebbruik 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 immuunrespons 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 3500 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. De frequentie van deze bijwerkingen wordt gekwalificeerd als 'niet bekend' wanneer deze niet kan worden bepaald met de beschikbare gegevens. 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 erytheem.

b. Tabel met overzicht van de bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar mate van voorkomen (frequentie), waarbij gebruik is gemaakt van de volgende conventie:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie	Soms
Aseptische meningitis [†] , atypische mazelen, epididymitis, orchitis, otitis media, parotitis, rhinitis, subacute scleroserende panencefalitis [†]	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Regionale lymfadenopathie, trombocytopenie	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Anafylactische reactie, anafylaxis en verwante fenomenen zoals angioneurotisch oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem	Niet bekend
<i>Psychische stoornissen</i>	
Prikkelbaarheid	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Afebriële convulsies of aanvallen, ataxie, duizeligheid, encefalitis [†] , encefalopathie [†] , febriële	Niet bekend

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	
<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>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Diarree of braken	Soms
Misselijkheid	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Op mazelen lijkende huiduitslag of andere huiduitslag	Vaak
Urticaria	Soms
Panniculitis, pruritus, purpura, huidverharding, syndroom van Stevens-Johnson	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Artritis [†] en/of artralgie [†] (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, 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

[†] 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 mazelenvaccinivirus gemeld (zie rubriek 4.3); gedissemineerde infecties door het bof en rode hond vaccinivirus 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 lichaamsweefsels. Slechts zelden ontwikkelden gevaccineerden chronische gewrichtssymptomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

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 1279 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 1620 gezonde proefpersonen van 9 tot 12 maanden oud op het moment van de eerste dosis. Het veiligheidsprofiel na dosis 1 en 2 was over het algemeen vergelijkbaar voor alle leeftijdscohorten.

De volledige analyseset (gevacineerde 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
		Seroprotectiepercentages [95 % BI]	Seroprotectiepercentages [95 % BI]	Seroprotectiepercentages [95 % BI]
Mazelen (titer ≥ 255 mIE/ml)	Na dosis 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Na dosis 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Bof (titer ≥ 10 ELISA Ab-eenheden/ml)	Na dosis 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Na dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Rubella (titer ≥ 10 IE/ml)	Na dosis 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Na dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

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

Een vergelijkende studie bij 752 patiënten aan wie M-M-RVAXPRO intramusculair of subcutaan werd toegediend, toonde een 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 wijdverspreide gebruik in de Verenigde Staten en landen zoals Finland en Zweden van een vaccinatieschema bestaande uit 2 doses heeft tot een daling van de incidentie met >99 % van elk van de 3 beoogde ziekten geleid.

Niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen

Het is geïndiceerd om vatbare, niet-zwangere adolescente en volwassen vrouwen van vruchtbare leeftijd te vaccineren met een vaccin dat het levende, verzwakte rubellavirus bevat, met inachtneming van bepaalde voorzorgsmaatregelen (zie 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

Spuut 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

MSD VACCINS
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 VERLENING VAN DE VERGUNNING/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>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sunneytown Pike
PO Box 4
West Point
Pennsylvania 19486
Verenigde staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in flacon – Verpakking van 1, 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

1 flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) + 1 flacon (oplosmiddel).

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 10 flacons (oplosmiddel).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

EU/1/06/337/001 – verpakking van 1
EU/1/06/337/002 – verpakking van 10

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

M-M-RVAXPRO poeder voor suspensie voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM of SC gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

MSD VACCINS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor M-M-RVAXPRO

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

MSD VACCINS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met bevestigde injectienaald – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

M-M-RVAXPRO poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

1 flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) + 1 voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) met injectienaald.

10 flacons met één dosis (poeder) + 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) met injectienaald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

EU/1/06/337/003 – verpakking van 1
EU/1/06/337/004 – verpakking van 10

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit zonder injectienaald – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

1 flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) + 1 voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) zonder injectienaald.

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) zonder injectienaald.

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) zonder injectienaald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

EU/1/06/337/005 – verpakking van 1
EU/1/06/337/006 – verpakking van 10
EU/1/06/337/007 – verpakking van 20

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met één losse injectienaald – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

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

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

1 flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) + 1 voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) + 1 injectienaald.

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) + 10 injectienaalden.

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) + 20 injectienaalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

EU/1/06/337/008 – verpakking van 1
EU/1/06/337/009 – verpakking van 10
EU/1/06/337/010 – verpakking van 20

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

M-M-RVAXPRO – Poeder in flacon en oplosmiddel in voorgevulde injectiespuit met twee losse injectienaalden – Verpakking van 1, 10, 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Na reconstitutie bevat 1 dosis (0,5 ml):

Mazelenvirus Enders' Edmonston stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*
Bofvirus Jeryl Lynn™ [Level B] stam (levend verzwakt)	niet minder dan $12,5 \times 10^3$ CCID50*
Rubellavirus Wistar RA 27/3 stam (levend verzwakt)	niet minder dan 1×10^3 CCID50*

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

1 flacon met een enkelvoudige dosis (poeder) + 1 voorgevulde injectiespuit (oplosmiddel) + 2 injectienaalden.

10 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 10 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) + 20 injectienaalden.

20 flacons met een enkelvoudige dosis (poeder) + 20 voorgevulde injectiespuiten (oplosmiddel) + 40 injectienaalden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken of binnen 8 uur indien bewaard in een koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

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

EU/1/06/337/011 – verpakking van 1
EU/1/06/337/012 – verpakking van 10
EU/1/06/337/013 – verpakking van 20

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging om Braille niet op te nemen, is aanvaard.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

M-M-RVAXPRO poeder voor suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM of SC gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

MSD VACCINS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE INJECTIESPUIT MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor M-M-RVAXPRO

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

MSD VACCINS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

M-M-RVAXPRO Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

M-M-RVAXPRO is een vaccin dat mazelen-, bof- en rubellavirussen bevat die verzwakt zijn. Wanneer het vaccin aan een persoon wordt toegediend, dan zal het immuunsysteem (de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam) antilichamen aanmaken tegen de mazelen-, bof- en rubellavirussen. De antilichamen helpen bij het beschermen tegen infecties die door deze virussen worden veroorzaakt.

M-M-RVAXPRO wordt toegediend om u of uw kind te helpen beschermen tegen mazelen, bof en rubella. Het vaccin kan aan personen van 12 maanden oud of ouder worden toegediend. M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen van 9 tot 12 maanden oud.

M-M-RVAXPRO kan ook worden gebruikt bij uitbraken 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 zwangere vrouwen, en bij personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella.

Hoewel M-M-RVAXPRO levende virussen bevat, zijn die te zwak om bij gezonde personen mazelen, bof of rubella te veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel, met inbegrip van neomycine. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent of uw kind is zwanger (bovendien moet in de eerste maand na de vaccinatie een zwangerschap vermeden worden, zie Zwangerschap en borstvoeding).
- U of uw kind heeft een ziekte met meer dan 38,5 °C koorts; lichte koorts op zich is echter geen reden om de vaccinatie uit te stellen.

- U of uw kind lijdt aan actieve, onbehandelde tuberculose.
- U of uw kind heeft een bloedstoornis of een kanker van welke aard ook die het immuunsysteem aantast.
- U of uw kind krijgt een behandeling of neemt geneesmiddelen die het immuunsysteem kunnen verzwakken (met uitzondering van een corticosteroidenbehandeling met lage doses voor astma of een substitutietherapie).
- U of uw kind heeft een verzwakt immuunsysteem door een ziekte (waaronder aids).
- U of uw kind heeft een familiegeschiedenis van aangeboren of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van u of uw kind is aangetoond.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u of uw kind dit middel krijgt toegediend als een van de volgende punten op u of uw kind van toepassing is:

- U of uw kind reageert allergisch op eieren of producten die eieren bevatten.
- U of uw kind heeft ooit zelf allergieën of toevallen (stuipen) gehad of dat is met iemand van uw familie het geval.
- U of uw kind vertoonde een bijwerking na een vaccinatie met een mazelen-, bof- of rubellavaccin (met een enkelvoudig of gecombineerd vaccin zoals het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of M-M-RVAXPRO), waarbij u of uw kind gemakkelijk blauwe plekken kreeg of een bloeding die langer duurde dan gewoonlijk.
- U of uw kind heeft een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv), maar zonder de verschijnselen van een hiv-aandoening. U of uw kind moet nauwgezet worden gevolgd voor mazelen, bof en rubella omdat het vaccin dan minder doeltreffend kan zijn dan bij onbesmette personen (zie de rubriek **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**).

Zoals met andere vaccins is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet alle gevaccineerde personen volledig beschermt. Ook als de persoon die gevaccineerd moet worden al aan het mazelen-, bof- of rubellavirus blootstond maar nog niet ziek is, is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet in staat is om het uitbreken van de ziekte te voorkomen.

M-M-RVAXPRO mag gegeven worden aan personen die recent (afgelopen 3 dagen) in contact geweest zijn met een geval van mazelen en de ziekte mogelijk onder de leden hebben. In die gevallen zal M-M-RVAXPRO echter niet altijd in staat zijn om de ontwikkeling van mazelen te voorkomen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast M-M-RVAXPRO nog andere geneesmiddelen (of andere vaccins), heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (of andere vaccins) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De arts kan de vaccinatie met minstens 3 maanden uitstellen na een bloed- of plasmatransfusie of immunoglobulinen (bekend als IG). Na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO mogen er gedurende 1 maand geen IG toegediend worden, tenzij uw arts er anders over beslist.

Als er een tuberculinetest uitgevoerd moet worden, dan moet dat enige tijd vóór, tegelijkertijd met of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO gebeuren.

M-M-RVAXPRO kan met Prevenar en/of het hepatitis A-vaccin worden gegeven op hetzelfde vaccinatiemoment, maar op een andere injectieplaats (bijvoorbeeld in de andere arm of het andere been).

M-M-RVAXPRO kan gelijktijdig toegediend worden met bepaalde routinematig toegediende vaccins voor kinderen die op hetzelfde ogenblik gegeven moeten worden. In het geval van vaccins die niet tegelijkertijd gegeven mogen worden, moet M-M-RVAXPRO 1 maand voor of na de toediening van deze vaccins worden gegeven.

Zwangerschap en borstvoeding

M-M-RVAXPRO mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de nodige voorzorgsmaatregelen treffen om gedurende 1 maand nadat ze het vaccin toegediend hebben gekregen, een zwangerschap te vermijden of zich aan de aanbeveling van de arts houden.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om dit te doen. De arts zal dan beslissen of u M-M-RVAXPRO toegediend mag krijgen of niet.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit vaccin gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie die erop wijst dat M-M-RVAXPRO invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

M-M-RVAXPRO bevat sorbitol

Als men u heeft verteld dat u of uw kind een intolerantie heeft voor sommige suikers, moet u uw arts/zorgverlener daarvan op de hoogte brengen voordat het vaccin wordt toegediend.

3. Hoe gebruikt u dit middel ?

M-M-RVAXPRO moet in de spier of onder de huid in het gebied van de buitenkant van de dij of van de bovenarm worden ingespoten. Voor intramusculaire injectie wordt bij jonge kinderen meestal de voorkeur gegeven aan de dijstreek, terwijl oudere personen bij voorkeur een injectie toegediend krijgen in de bovenarm. M-M-RVAXPRO mag niet rechtstreeks in een bloedvat worden ingespoten.

M-M-RVAXPRO wordt als volgt toegediend:

- Op een gekozen datum wordt één dosis toegediend, meestal vanaf een leeftijd van 12 maanden. Onder speciale omstandigheden kan deze vanaf een leeftijd van 9 maanden worden toegediend. Verdere doses dienen volgens de aanbeveling van uw arts te worden toegediend. De tijd tussen 2 doses dient ten minste 4 weken te zijn.

De instructies voor reconstitutie, bestemd voor de medische en gezondheidsdeskundigen, worden aan het einde van de bijsluiter vermeld.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin en elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij het gebruik van M-M-RVAXPRO zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Frequentie	Bijwerking
Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none">• Koorts (38,5 °C of hoger).• Roodheid op de injectieplaats; pijn op de injectieplaats; zwelling op de injectieplaats.
Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none">• Huiduitslag (waaronder huiduitslag die op mazelen lijkt).• Blauwe plek op de injectieplaats.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none"> • Neusverstopping en keelpijn; infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie; loopneus. • Diarree, braken. • Netelroos (galbulten). • Huiduitslag op de injectieplaats.
Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	<ul style="list-style-type: none"> • Aseptische meningitis (koorts, misselijkheid, braken, hoofdpijn, stijve nek en gevoeligheid voor licht); opgezwollen teelballen; infectie van het middenoor; ontstoken speekselklieren; atypische mazelen (beschreven bij patiënten die een dood virusvaccin tegen mazelen toegediend hebben gekregen, meestal vóór 1975). • Opgezwollen lymfeklieren. • Vaker dan normaal optredende blauwe plekken of bloedingen. • Ernstige allergische reactie waarbij sprake kan zijn van ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht, plaatselijke zwelling en zwelling van de ledematen. • Prikkelbaarheid. • Toevallen (stuipen) zonder koorts; toevallen (stuipen) met koorts bij kinderen; wankelend lopen; duizeligheid; aandoeningen waarbij sprake is van ontsteking van het zenuwstelsel (hersenen en/of ruggenmerg). • Een aandoening bestaande uit spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in armen, benen en bovenlichaam (syndroom van Guillain-Barré). • Hoofdpijn; flauwvallen; zenuwaandoeningen die kunnen leiden tot zwakte, tintelingen, of gevoelloosheid; aandoeningen van de oogzenuw. • Afscheiding uit de ogen en jeuk aan de ogen met korstvorming op de oogleden (conjunctivitis). • Ontsteking van het netvlies (in het oog) met veranderingen in het gezichtsvermogen. • Doofheid. • Hoest; longinfectie met of zonder koorts. • Misselijkheid. • Jeuk; ontsteking van het vetweefsel onder de huid; rode of paarse, platte, speldenknopachtige vlekjes onder de huid; verharding en verdikking van de huid; ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnsonsyndroom). • Gewrichtspijn en/of zwelling (meestal van voorbijgaande aard en zelden chronisch); spierpijn. • Branderig gevoel en/of steken van korte duur op de injectieplaats; blaasjes en/of netelroos op de injectieplaats. • Algemeen onwel, ziek voelen (malaise); zwelling; gevoelige plekken. • Ontsteking van de bloedvaten.

*Deze bijwerkingen werden gemeld bij het gebruik van M-M-RVAXPRO, van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of van de monovalente (afzonderlijke) bestanddelen hiervan (tijdens postmarketinggebruik en/of tijdens klinische onderzoeken).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het vaccin niet in de vriezer bewaren.

Zodra het vaccin met het meegeleverde oplosmiddel is gemengd, moet het of onmiddellijk worden gebruikt of in de koelkast bewaard en binnen 8 uur gebruikt worden.

Spoel vaccins niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met vaccins moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

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

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

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis (dosis waarbij 50 % van de weefselkweken geïnfecteerd raakt).

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Poeder:

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

Oplosmiddel:

Water voor injecties.

Hoe ziet M-M-RVAXPRO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een poeder voor suspensie voor injectie in een flacon met een enkelvoudige dosis die met het meegeleverde oplosmiddel moet worden gemengd.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Het poeder is een lichtgele, compacte, kristallijnen cake.

M-M-RVAXPRO is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 en 10. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Registratiehouder:

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor de reconstitutie

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt gemengd, is het een lichtgele, compacte, kristallijnen cake. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een heldere, gele vloeistof.

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

Zuig het hele volume van het oplosmiddel op in een injectiespuit. Spuit de hele inhoud van de injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen. 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.

Het wordt aanbevolen het vaccin onmiddellijk na reconstitutie toe te dienen of in de koelkast te bewaren en binnen 8 uur te gebruiken om verlies aan werkzaamheid tot een minimum te beperken. Gooi het vaccin weg als het niet binnen 8 uur wordt gebruikt.

Het gereconstitueerde vaccin niet laten bevriezen.

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

Zie ook rubriek 3 **Hoe gebruikt u dit middel?**

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

M-M-RVAXPRO

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

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind wordt gevaccineerd want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is M-M-RVAXPRO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

M-M-RVAXPRO is een vaccin dat mazelen-, bof- en rubellavirussen bevat die verzwakt zijn. Wanneer het vaccin aan een persoon wordt toegediend, dan zal het immuunsysteem (de natuurlijke verdedigingsmechanismen van het lichaam) antilichamen aanmaken tegen de mazelen-, bof- en rubellavirussen. De antilichamen helpen bij het beschermen tegen infecties die door deze virussen worden veroorzaakt.

M-M-RVAXPRO wordt toegediend om u of uw kind te helpen beschermen tegen mazelen, bof en rubella. Het vaccin kan aan personen van 12 maanden oud of ouder worden toegediend. M-M-RVAXPRO kan onder bijzondere omstandigheden worden toegediend aan kinderen van 9 tot 12 maanden oud.

M-M-RVAXPRO kan ook worden gebruikt bij uitbraken 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 zwangere vrouwen, en bij personen die wellicht vatbaar zijn voor bof en rubella.

Hoewel M-M-RVAXPRO levende virussen bevat, zijn die te zwak om bij gezonde personen mazelen, bof of rubella te veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel, met inbegrip van neomycine. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent of uw kind is zwanger (bovendien moet in de eerste maand na de vaccinatie een zwangerschap vermeden worden, zie Zwangerschap).
- U of uw kind heeft een ziekte met meer dan 38,5 °C koorts; lichte koorts op zich is echter geen reden om de vaccinatie uit te stellen.
- U of uw kind lijdt aan actieve, onbehandelde tuberculose.

- U of uw kind heeft een bloedstoornis of een kanker van welke aard ook die het immuunsysteem aantast.
- U of uw kind krijgt een behandeling of neemt geneesmiddelen die het immuunsysteem kunnen verzwakken (met uitzondering van een corticosteroïdenbehandeling met lage doses voor astma of een substitutietherapie).
- U of uw kind heeft een verzwakt immuunsysteem heeft door een ziekte (waaronder aids).
- U of uw kind heeft een familiegeschiedenis van aangeboren of erfelijke immunodeficiëntie, tenzij de immunocompetentie van u of uw kind is aangetoond.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u of uw kind dit middel krijgt toegediend als een van de volgende punten op u of uw kind van toepassing is:

- U of uw kind reageert allergisch op eieren of producten die eieren bevatten
- U of uw kind heeft ooit zelf allergieën of toevallen (stuipen) gehad of dat is met iemand van uw familie het geval
- U of uw kind vertoonde een bijwerking na een vaccinatie met een mazelen-, bof- of rubellavaccin (met een enkelvoudig of gecombineerd vaccin zoals het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of M-M-RVAXPRO), waarbij u of uw kind gemakkelijk blauwe plekken kreeg of een bloeding die langer duurde dan gewoonlijk
- U of uw kind heeft een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv), maar zonder de verschijnselen van een hiv-aandoening. U of uw kind moet nauwgezet worden gevolgd voor mazelen, bof en rubella omdat het vaccin dan minder doeltreffend kan zijn dan bij onbesmette personen (zie de rubriek **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**).

Zoals met andere vaccins is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet alle gevaccineerde personen volledig beschermt. Ook als de persoon die gevaccineerd moet worden al aan het mazelen-, bof- of rubellavirus blootstond maar nog niet ziek is, is het mogelijk dat M-M-RVAXPRO niet in staat is om het uitbreken van de ziekte te voorkomen.

M-M-RVAXPRO mag gegeven worden aan personen die recent (afgelopen 3 dagen) in contact geweest zijn met een geval van mazelen en de ziekte mogelijk onder de leden hebben. In die gevallen zal M-M-RVAXPRO echter niet altijd in staat zijn om de ontwikkeling van mazelen te voorkomen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast M-M-RVAXPRO nog andere geneesmiddelen (of andere vaccins), heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (of andere vaccins) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De arts kan de vaccinatie met minstens 3 maanden uitstellen na een bloed- of plasmatransfusie of immunoglobulinen (bekend als IG). Na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO mogen er gedurende 1 maand geen IG toegediend worden, tenzij uw arts er anders over beslist.

Als er een tuberculinetest uitgevoerd moet worden, dan moet dat enige tijd vóór, tegelijkertijd met of 4 tot 6 weken na de vaccinatie met M-M-RVAXPRO gebeuren.

M-M-RVAXPRO kan met Prevenar en/of het hepatitis A-vaccin worden gegeven op hetzelfde vaccinatiemoment, maar op een andere injectieplaats (bijvoorbeeld in de andere arm of het andere been).

M-M-RVAXPRO kan gelijktijdig toegediend worden met bepaalde routinematig toegediende vaccins voor kinderen die op hetzelfde ogenblik gegeven moeten worden. In het geval van vaccins die niet tegelijkertijd gegeven mogen worden, moet M-M-RVAXPRO 1 maand voor of na de toediening van deze vaccins worden gegeven.

Zwangerschap en borstvoeding

M-M-RVAXPRO mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de nodige voorzorgsmaatregelen treffen om gedurende 1 maand nadat ze het vaccin toegediend hebben gekregen, een zwangerschap te vermijden of zich aan de aanbeveling van de arts houden.

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om dit te doen. De arts zal dan beslissen of u M-M-RVAXPRO toegediend mag krijgen of niet.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit vaccin gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie die erop wijst dat M-M-RVAXPRO invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

M-M-RVAXPRO bevat sorbitol

Als men u heeft verteld dat u of uw kind een intolerantie heeft voor sommige suikers, moet u uw arts/zorgverlener daarvan op de hoogte brengen voordat het vaccin wordt toegediend.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

M-M-RVAXPRO moet in de spier of onder de huid in het gebied van de buitenkant van de dij of van de bovenarm worden ingespoten. Voor intramusculaire injectie wordt bij jonge kinderen meestal de voorkeur gegeven aan de dijstreek, terwijl oudere personen bij voorkeur een injectie toegediend krijgen in de bovenarm. M-M-RVAXPRO mag niet rechtstreeks in een bloedvat worden ingespoten.

M-M-RVAXPRO wordt als volgt toegediend:

- Op een gekozen datum wordt één dosis toegediend, meestal vanaf een leeftijd van 12 maanden. Onder speciale omstandigheden kan deze vanaf een leeftijd van 9 maanden worden toegediend. Verdere doses dienen volgens de aanbeveling van uw arts te worden toegediend. De tijd tussen 2 doses dient ten minste 4 weken te zijn.

De instructies voor reconstitutie, bestemd voor de medische en gezondheidsdeskundigen, worden aan het einde van de bijsluiter vermeld.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin en elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij het gebruik van M-M-RVAXPRO zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Frequentie	Bijwerking
Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none">• Koorts (38,5 °C of hoger).• Roodheid op de injectieplaats; pijn op de injectieplaats; zwelling op de injectieplaats.
Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none">• Huiduitslag (waaronder huiduitslag die op mazelen lijkt).• Blauwe plek op de injectieplaats.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gevaccineerden)	<ul style="list-style-type: none"> • Neusverstopping en keelpijn; infectie van de bovenste luchtwegen of virale infectie; loopneus. • Diarree, braken. • Netelroos (galbulten). • Huiduitslag op de injectieplaats.
Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	<ul style="list-style-type: none"> • Aseptische meningitis (koorts, misselijkheid, braken, hoofdpijn, stijve nek en gevoeligheid voor licht); opgezwollen teelballen; infectie van het middenoor; ontstoken speekselklieren; atypische mazelen (beschreven bij patiënten die een dood virusvaccin tegen mazelen toegediend hebben gekregen, meestal vóór 1975). • Opgezwollen lymfeklieren. • Vaker dan normaal optredende blauwe plekken of bloedingen. • Ernstige allergische reactie waarbij sprake kan zijn van ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht, plaatselijke zwelling en zwelling van de ledematen. • Prikkelbaarheid. • Toevallen (stuipen) zonder koorts; toevallen (stuipen) met koorts bij kinderen; wankelend lopen; duizeligheid; aandoeningen waarbij sprake is van ontsteking van het zenuwstelsel (hersenen en/of ruggenmerg). • Een aandoening bestaande uit spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in armen, benen en bovenlichaam (syndroom van Guillain-Barré). • Hoofdpijn; flauwvallen; zenuwaandoeningen die kunnen leiden tot zwakte, tintelingen, of gevoelloosheid; aandoeningen van de oogzenuw. • Afscheiding uit de ogen en jeuk aan de ogen met korstvorming op de oogleden (conjunctivitis). • Ontsteking van het netvlies (in het oog) met veranderingen in het gezichtsvermogen. • Doofheid. • Hoest; longinfectie met of zonder koorts. • Misselijkheid. • Jeuk; ontsteking van het vetweefsel onder de huid; rode of paarse, platte, speldenknopachtige vlekjes onder de huid; verharding en verdikking van de huid; ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnsonsyndroom). • Gewrichtspijn en/of zwelling (meestal van voorbijgaande aard en zelden chronisch); spierpijn. • Branderig gevoel en/of steken van korte duur op de injectieplaats; blaasjes en/of netelroos op de injectieplaats. • Algemeen onwel, ziek voelen (malaise); zwelling; gevoelige plekken. • Ontsteking van de bloedvaten.

*Deze bijwerkingen werden gemeld bij het gebruik van M-M-RVAXPRO, van het mazelen-bof-rubellavaccin van Merck & Co., Inc. of van de monovalente (afzonderlijke) bestanddelen hiervan (tijdens postmarketinggebruik en/of tijdens klinische onderzoeken).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C – 8 °C).

De flacon met poeder in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het vaccin niet in de vriezer bewaren.

Zodra het vaccin met het meegeleverde oplosmiddel is gemengd, moet het of onmiddellijk worden gebruikt of in de koelkast bewaard en binnen 8 uur gebruikt worden.

Spoel vaccins niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met vaccins moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

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

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

* 50 % cel cultuur infectieuze dosis (dosis waarbij 50 % van de weefselkweken geïnfecteerd raakt).

¹ geproduceerd in kippenembryocellen.

² geproduceerd in WI-38 humane diploïde longfibroblasten.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Poeder:

Sorbitol, natriumfosfaat, kaliumfosfaat, sucrose, gehydrolyseerd gelatine, medium 199 met zouten van Hanks, MEM, mononatrium L-glutamaat, neomycine, fenolrood, natriumbicarbonaat, zoutzuur (om de pH aan te passen) en natriumhydroxide (om de pH aan te passen).

Oplosmiddel:

Water voor injecties.

Hoe ziet M-M-RVAXPRO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een poeder voor suspensie voor injectie in een flacon met een enkelvoudige dosis die met het meegeleverde oplosmiddel moet worden gemengd.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze vloeistof. Het poeder is een lichtgele, compacte, kristallijnen cake.

M-M-RVAXPRO is verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 10 en 20, met of zonder naalden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Registratiehouder:

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420.233.010.111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tel: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421.2.58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor de reconstitutie

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof. Voordat het poeder met het oplosmiddel wordt gemengd, is het een lichtgele, compacte, kristallijne cake. Wanneer het vaccin volledig gereconstitueerd is, is het een heldere, gele vloeistof.

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

Spuit de hele inhoud van de voorgevulde injectiespuit in de flacon met het poeder. Schud er zachtjes mee om een goede vermenging te verkrijgen. Zuig de volledige inhoud van de flacon met het gereconstitueerde vaccin in dezelfde injectiespuit op en injecteer het hele volume.

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

Het wordt aanbevolen het vaccin onmiddellijk na reconstitutie toe te dienen of in de koelkast te bewaren en binnen 8 uur te gebruiken om het verlies aan werkzaamheid tot een minimum te beperken. Gooi het vaccin weg als het niet binnen 8 uur wordt gebruikt.

Het gereconstitueerde vaccin niet laten bevriezen.

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

Zie ook rubriek 3 **Hoe gebruikt u dit middel?**