

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

M-M-RVAXPRO, injektiokuiva-aine ja liuotin esitäytetyssä ruiskussa, suspensiota varten  
Tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokote (elävä)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) käyttövalmista rokotetta sisältää:

Eläviä, heikennettyjä tuhkarokkovirusia<sup>1</sup> (Enders Edmonston -kanta) .....  $\geq 1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*  
Eläviä, heikennettyjä sikotautivirusia<sup>1</sup> (Jeryl Lynn<sup>TM</sup> [taso B] -kanta) .....  $\geq 12,5 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*  
Eläviä, heikennettyjä vihurirokkovirusia<sup>2</sup> (Wistar RA 27/3 -kanta) .....  $\geq 1 \times 10^3$  CCID<sub>50</sub>\*

\*annos, joka infektoi 50 % soluviljelmästä (50% cell culture infectious dose)

<sup>1</sup> Tuotettu kanan alkiosoluviljelmissä.

<sup>2</sup> Tuotettu ihmisen WI-38 diploidi- keuhkofibroblastisolulinjassa.

Rokote saattaa sisältää jäämiä rekombinantista ihmisen albumiinista (rHa).  
Tämä rokote sisältää häviävän pienen määrän neomysiiniä. (Ks. kohta 4.3).

Apuaineet:

Rokote sisältää 14,5 mg sorbitolia. Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten esitäytetyssä ruiskussa.

Jauhe on ennen käyttökuntoon saattamista vaalean keltainen, tiivis ja kiteinen kakku ja liuotin on kirkas väritön neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

## Annostus

### 12 kuukauden ikäiset ja sitä vanhemmat:

12 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille annetaan yksi annos sovittuna päivänä. Voimassa olevien virallisten suositusten mukaisesti toinen annos voidaan antaa minkä tahansa vastaanottokäynnin yhteydessä, kun ensimmäisestä annoksesta on kulunut vähintään 4 viikkoa. Toinen annos on tarkoitettu niille, joille jostain syystä ei ole kehittynyt vastetta ensimmäiseen annokseen.

### 9–12 kuukauden ikäiset vauvat:

Immunogeenisuus- ja turvallisuustiedot osoittavat, että M-M-RVAXPRO-rokotetta voidaan antaa 9-12 kuukauden ikäisille vauvoille virallisten suositusten mukaan tai kun varhaisen suojan katsotaan olevan tarpeen (esim. päivähoido, tautiepidemiat tai matka alueelle, jossa esiintyy paljon tuhkarokkoa). Tällaiset lapset pitää rokottaa uudelleen 12–15 kuukauden iässä. Virallisten suositusten mukaisesti on syytä harkita tuhkarokkorokotteen lisäannosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Alle 9 kuukauden ikäiset vauvat:

Tällä hetkellä ei ole saatavissa tietoja M-M-RVAXPRO-rokotteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta alle 9 kuukauden ikäisillä lapsilla.

## Antotapa

Rokote injisoidaan lihakseen (im) tai ihon alle (sc)

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

Rokote on annettava ihon alle (sc) trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastaville potilaille.

Ks. kohta 6.6 käyttökuntoon saattaminen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet sekä ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

## **EI SAA ANTAA SUONENSISÄISESTI.**

### **4.3 Vasta-aiheet**

Aiemmin todettu yliherkkyys jollekin tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteen aineosalle, apuaineelle, mukaan lukien neomysiinille (ks. kohdat 2, 4.4 ja 6.1).

Raskaus. Lisäksi raskautta on vältettävä 3 kuukauden ajan rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

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

Verisolomuutokset, leukemia, erityyppiset lymfoomat tai muut pahanlaatuiset kasvaimet, jotka vaikuttavat veri- ja lymfaattiseen järjestelmään.

Nykyinen immunosuppressiohoito (mukaan lukien suuret kortikosteroidiannokset). M-M-RVAXPRO ei ole vasta-aiheinen henkilöillä, jotka käyttävät topikaalisia tai pienen annoksen parenteraalisia kortikosteroideja (*esim.* astman profylaksiaan tai korvaushoitona).

Humoraaliset tai sellulaariset (primaarit ja hankinnaiset) immuunipuutostilat, mukaan lukien hypo- ja dysgammaglobulinemiset tilat sekä AIDS, tai oireellinen HI-virus tai ikään liittyvä CD4+ T-lymfosyyttiosuus < 25 % (ks. kohta 4.4). Vaikeista immuunijärjestelmän häiriöistä kärsivillä potilailla,

jotka on epähuomiossa rokotettu tuhkarokkorokotteella, on raportoitu tuhkarokon aiheuttamaa enkefaliittia (measles inclusion body encephalitis, MIBE), pneumoniittia ja kuolemantapauksia suorana seurauksena laajalle levinneestä tuhkarokkorokotteen aiheuttamasta virusinfektiosta.

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kuten kaikkien injisoitavien rokotteiden käytön yhteydessä, saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitovalmius rokotuksen jälkeen mahdollisesti esiintyvien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.8).

Aiemmin allergioita sairastaneilla murrosikäisillä ja aikuisilla saattaa olla anafylaktisten tai anafylaktoidisten reaktioiden riski kasvaa. Tarkkaa seurantaa suositellaan välittömästi rokotuksen antamisen jälkeen tällaisten reaktioiden ensi merkkien huomaamiseksi.

Lisäksi tulee ottaa huomioon, että elävät tuhkarokko- ja sikotautirokotteet tuotetaan kanan alkiosoluviivijelmissä. Henkilöillä, joilla on aiemmin ollut anafylaktisia, anafylaksiaa muistuttavia tai muita välittömiä reaktioita (esim. nokkosrokko, suun ja nielun turvotus, hengitysvaikeudet, verenpaineen lasku tai sokki) kananmunan nauttimisen jälkeen, saattaa olla lisääntynyt riski välittömiin yliherkkyysoireisiin. Tällaisissa tapauksissa hyöty-haitta-suhde pitää arvioida tarkkaan ennen rokottamista.

Asiaan kuuluvaa varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa M-M-RVAXPRO-rokotetta henkilöille, joilla on aiemmin ollut tai joiden suvussa on ollut kouristuskohtauksia, aivovaurioita. Lääkäriin tulee olla tarkkaavainen rokotusta mahdollisesti seuraavan lämmön nousun varalta (ks. kohta 4.8).

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

Tämä rokote sisältää apuaineena 14,5 mg sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ei tule ottaa tätä rokotetta.

#### Trombositopenia

Rokote on annettava ihon alle (sc) henkilöille, jotka sairastavat trombositopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä, koska lihakseen (im) annetusta pistoksesta voi seurata näillä henkilöillä verenvuotoa. Trombositopeniasta kärsivillä henkilöillä tauti saattaa rokotuksen seurauksena muuttua vakavammaksi. Henkilöille, joille on kehittynyt trombositopenia ensimmäisen M-M-RVAXPRO-annoksen (tai jonkin sen sisältämän rokotteiden annoksen) jälkeen, saattaa kehittyä tämä myös toistuvien annosten yhteydessä. Tällöin saattaa olla tarpeen tehdä serologinen tutkimus mahdollisten lisärokotusannosten tarpeen määrittämiseksi. Tällaisissa tapauksissa hyöty-haitta-suhde pitää arvioida tarkkaan ennen rokottamista (ks. kohta 4.8).

#### Muuta

Henkilöt, joilla on todettu immuunikatovirusinfektio ja joiden immuunivaste *ei ole* alentunut, voidaan rokottaa. Näitä henkilöitä tulee rokotuksen jälkeen kuitenkin seurata tarkkaan tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon osalta, koska rokotevaste saattaa olla heikompi kuin henkilöillä joilla ei ole immuunikatovirusinfektiota (ks. kohta 4.3).

M-M-RVAXPRO-valmisteella rokottaminen ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille henkilöille.

#### Tartunta

Suurimmalla osalla rokotetuista henkilöistä on todettu nenässä tai nielussa vähäisiä määriä eläviä, heikennettyjä vihurirokkovirusia 7–28 päivän kuluttua rokotuksesta. Ei ole todisteita siitä, että nämä virukset tarttuisivat vastustuskyvyttömiin henkilöihin, jotka ovat tekemisissä rokotettujen henkilöiden kanssa. Näin ollen tartuntaa läheisen henkilökontaktin seurauksena ei voida pitää merkittävänä riskinä, mutta silti teoreettisesti mahdollisena. Vihurirokkoviruksen siirtymistä imeväisiin rintamaidon välityksellä on kuitenkin todettu (ks. kohta 4.6).

Enemmän heikennetyn Enders Edmonston -kannan tuhkarokkovirusten tai Jeryl Lynn™-kannan sikotautivirusten tarttumista rokotetuista henkilöistä vastustuskyvyttömiin henkilöihin ei ole raportoitu.

Vaikutukset laboratoriokokeisiin: ks. kohta 4.5.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Immunoglobuliini

Immunoglobuliinia ei saa antaa samanaikaisesti M-M-RVAXPRO-rokotteen kanssa.

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

Tuhkarokko-, sikotauti- tai vihurirokkovasta-aineita sisältäviä verivalmisteiden antoa, mukaan lukien immunoglobuliinivalmisteet, pitäisi välttää yhden kuukauden ajan M-M-RVAXPRO-rokotteen annosta, ellei antoa katsota ehdottoman välttämättömäksi.

##### Laboratoriokokeet

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

##### Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Erityisiä tutkimuksia M-M-RVAXPRO-rokotteen ja muiden rokotteiden samanaikaisesta annosta ei ole tehty. Koska M-M-RVAXPRO-rokotteella on osoitettu olevan samat turvallisuus- ja immunogeeniset ominaisuudet kuin aikaisemmalla Merck & Co. Inc. -yhtiön valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotteella, voidaan tästä rokotteesta saatu kokemus huomioida.

Julkaistujen kliinisten tietojen perusteella ei ole esteitä antaa Merck & Co. Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotetta samanaikaisesti muiden lasten rokotteiden kanssa, mukaan lukien DTaP (tai DTwP), IPV (tai OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* tyyppi b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* tyyppi b ja hepatiitti B-rokote) ja VAR (varicella). M-M-RVAXPRO pitää antaa joko samanaikaisesti toisen rokotteen kanssa mutta eri injektiokohtaan tai kuukautta ennen tai jälkeen muun elävän rokotteen antoa.

Nelivalenteilla tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotteilla ja Merck & Co. Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotteella tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella M-M-RVAXPRO-rokotetta voidaan antaa samanaikaisesti (mutta eri injektiokohtaan) Prevenar- ja/tai hepatiitti A – rokotteen kanssa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että vaikutusta immuunivasteeseen ei ollut ja että annettujen rokotteiden turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen.

Tähän mennessä ei ole tehty mitään yksittäisiä tutkimuksia M-M-RVAXPRO-rokotteen ja muiden rokotteiden samanaikaisesta käytöstä. Koska M-M-RVAXPRO-rokotteella on osoitetusti samat turvallisuus- ja immunogeeniset ominaisuudet kuin Merck & Co. Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistamalla tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotteella, voidaan tämän rokotteen

kohdalta saatu kokemus huomioida. M-M-RVAXPRO pitää antaa joko samanaikaisesti toisen elävän rokotteen kanssa mutta eri injektiokohtaan tai kuukautta ennen tai jälkeen muun elävän rokotteen antoa.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

M-M-RVAXPRO-rokotteen käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Ei ole tiedossa, voiko valmiste aiheuttaa haittaa sikiölle annettaessa sitä raskaana olevalle naiselle tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Tämän vuoksi rokotetta ei saa antaa raskaana oleville naisille, ja raskautta pitää välttää kolmen kuukauden ajan rokotuksesta (ks. kohta 4.3).

Mikäli nainen on vahingossa rokotettu hänen raskaana ollessaan tai hän on tullut raskaaksi kolmen kuukauden kuluessa rokotuksesta, lääkärin tulee ohjeita antaessaan ottaa huomioon seuraavaa:

1. Kymmenen vuoden katsauksessa oli mukana yli 700 raskaana olevaa naista, jotka saivat vihurirokkorokotuksen enintään kolme kuukautta ennen hedelmöitystä tai kolmen kuukauden kuluessa hedelmöityksestä. (Näistä naisista 189 sai Wistar RA 27/3 -kannan rokotuksen). Yhdelläkään vastasyntyneellä ei ollut synnynnäisestä vihurirokkosyndroomasta johtuvia poikkeamia.
2. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana saatu sikotautitartunta saattaa lisätä spontaanin abortin riskiä. Vaikka sikotautirokoteviruksen on todettu tarttuneen istukkaan ja sikiöön, ei ole todisteita siitä, että se aiheuttaisi ihmisillä synnynnäisiä epämuodostumia.
3. On viitteitä siitä, että raskauden aikana sairastettu villiviruksen aiheuttama tuhkarokko lisää sikiöön kohdistuvia riskejä. Spontaanien aborttien, kuolleen lapsen synnytysten, synnynnäisten vaurioiden ja ennenaikaisten synnytysten on todettu lisääntyneen raskaudenaikaisen sairastamisen seurauksena. Heikennettyjen tuhkarokkoviruskantojen (rokotteen) vaikutuksesta raskauden aikana ei ole tutkimuksia. On kuitenkin syytä olettaa, että myös rokotteen viruskanta voi aiheuttaa haitallisia sikiövaikutuksia.

Huomaa: Viralliset suositukset siitä, miten kauan raskautta on vältettävä rokotuksen jälkeen voivat vaihdella.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. M-M-RVAXPRO-rokotteella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa M-M-RVAXPRO-rokotetta annettiin 1965 lapselle (ks. kohta 5.1) ja sen yleinen turvallisuusprofiili oli verrattavissa Merck & Co. Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistaman tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteen turvallisuusprofiiliin.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa 752 lasta sai M-M-RVAXPRO-rokotetta, joko lihakseen tai ihon alle. Kummankin antoreitin yleiset turvallisuusprofiilit olivat vastaavia keskenään, joskin pistoskohtareaktioita esiintyi harvemmin im-ryhmässä (15,8 %) verrattuna sc-ryhmään (25,8 %).

Kaikki haittavaikutukset arvioitiin 1940 lapsen kohdalla. Näiden lasten keskuudessa havaittiin seuraavat rokotteeseen liittyvät haittavaikutukset M-M-RVAXPRO-rokotteen annon jälkeen (lukuun ottamatta yksittäisiä havaintoja, joita oli < 0,2 %).

Verrattuna ensimmäiseen annokseen, toiseen annokseen M-M-RVAXPRO-rokotetta ei liity kliinisten oireiden, mm. yliherkkyyteen viittaavien oireiden ilmaantuvuuden ja vakavuuden lisääntymistä.

Lisäksi on ilmoituksia muista haittavaikutuksista, joita on todettu M-M-RVAXPRO-rokotteen käytön yhteydessä rokotteen markkinoille tulon jälkeen ja/tai Merck & Co. Inc-yhtiön aikaisemmin valmistamalla monovalenteilla rokotteilla sekä tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko-yhdistelmärokotteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja niiden markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Nämä haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona kohdassa b, syy-seuraussuhteesta tai esiintymistiheydestä riippumatta (esiintymistiheys *tuntematon*). Nämä tiedot on ilmoitettu yli 400 miljoonasta maailmanlaajuisesti jaellusta annoksesta.

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

#### b. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

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

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
<i>Infektiot</i>	
Nenänietulehdus, ylähengitysteiden infektio tai virusinfektio	Melko harvinainen
Aseptinen meningiitti <sup>†</sup> , epätyypillinen tuhkarokko, lisäkivestulehdus, kivistulehdus, välikorvatulehdus, parotiitti, riniitti, subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti <sup>†</sup>	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	
Paikallinen lymfadenopatia, trombosytopenia	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Anafylaktoidinen reaktio, anafylaksia ja siihen liittyvät ilmiöt, kuten angioneuroottinen edeema, kasvojen turvotus ja perifeerinen edeema	Tuntematon
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Ärtyneisyys	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	
Kuumeettomat kouristukset tai kouristuskohtaukset, ataksia, heitehuimaus, enkefaliitti <sup>†</sup> , enkefalopatia <sup>†</sup> , kuumekouristukset (lapsilla), Guillain–Barrén oireyhtymä, päänsärky, tuhkarokon aiheuttama enkefaliitti (measles inclusion body encephalitis, MIBE) (ks. kohta 4.3), silmähalvaus, optinen neuriiitti, parestesia, polyneuriiitti, polyneuropatia, retrobulbaarineuriitti, synkopee	Tuntematon
<i>Silmät</i>	
Sidekalvotulehdus, verkkokalvotulehdus	Tuntematon
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	

Sensorineuraalinen kuurous (nerve deafness).	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Rinorrea	Melko harvinainen
Bronkiaalispasmi, yskä, pneumonia, pneumoniitti (ks. kohta 4.3), kurkkukipu	Tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Ripuli tai oksentelu	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Tuhkarokkotyyppinen ihottuma tai muu ihottuma	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Pannikuliitti, purppura, ihon kovettuminen, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutina	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Niveltulehdus <sup>†</sup> ja/tai nivelkipu <sup>†</sup> (usein ohimenevä ja harvoin krooninen), lihaskipu	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Kuume (38,5°C tai korkeampi), punoitus pistoskohdassa, kipu pistoskohdassa ja turvotus pistoskohdassa	Hyvin yleinen
Mustelma pistoskohdassa	Yleinen
Ihottuma pistoskohdassa	Melko harvinainen
Lyhytkestoinen polttelu ja/tai kirvely pistoskohdassa, kuume (38,5°C tai korkeampi), huonovointisuus, papilliitti, perifeerinen edeema, turvotus, arkuus, vesirakkulat pistoskohdassa, pahkurat ja kuumotus pistoskohdassa	Tuntematon
<i>Verisuonisto</i>	
Vaskuliitti	Tuntematon

<sup>†</sup> ks. kohta c

### c. Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### Aseptinen meningiitti

Aseptisia meningiittitapauksia on ilmoitettu tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotuksen jälkeen. Vaikka muiden sikotautirokotekantojen ja aseptisen meningiitin välillä on osoitettu olevan kausaalinen suhde, ei ole todisteita siitä, että Jeryl Lynn<sup>TM</sup>-sikotautirokote voitaisi yhdistää aseptiseen meningiittiin.

#### Enkefaliitti ja enkefalopatia

Merck & Co. Inc. -yhtiön valmistaman tuhkarokkorokotteen rokotteen käytössä noin yhden annoksen kolmesta miljoonasta on raportoitu aiheuttavan enkefaliittia ja enkefalopatiaa, pois lukien subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti (SSPE). Markkinoille tulon jälkeinen seuranta, jossa on ollut mukana yli 25 vuoden aikana (1978–2003) yli 400 miljoonaa ympäri maailmaa jaeltua annosta, osoittaa, että vakavia haittatapahtumia kuten enkefaliittia ja enkefalopatiaa raportoidaan edelleen harvoin. Yhdessäkään tapauksessa ei ole sitovasti osoitettu, että reaktiot olisivat johtuneet nimenomaan rokotteesta; käytettävissä olevat tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että osa näistä tapauksista on saattanut olla tuhkarokkorokotteiden aiheuttamia.

#### Subakuutti sklerosoiva panenkefaliitti

Mitään todisteita ei ole siitä, että tuhkarokkorokote aiheuttaisi subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia (SSPE). Lapsilla, jotka eivät ole sairastaneet villiviruksen aiheuttamaa tuhkarokkoa mutta ovat saaneet tuhkarokkorokotuksen, on raportoitu subakuuttia sklerosoivaa panenkefaliittia (SSPE). Osa näistä tapauksista on saattanut johtua oireettomasta tuhkarokosta, joka on sairastettu ensimmäisenä elinvuonna, tai mahdollisesti tuhkarokkorokotuksesta. Yhdysvalloissa (US Centers for Disease

Control and Prevention) tehdyn retrospektiivisen tapausverrokkitutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että tuhkarokkorokotteen kokonaisvaikutus on ollut SSPE-tapauksilta suojaava.

### Nivelkipu ja/tai niveltulehdus

Villiviruksen aiheuttama vihurirokkoinfektio ilmenee nivelkipuna ja/tai niveltulehduksena (usein ohimenevänä ja harvoin kroonisena) sekä polyneuriittina. Oireiden esiintymistiheys ja vakavuusaste vaihtelevat iän ja sukupuolen mukaan ollen suurimmat aikuisilla naisilla ja pienimmät esimurrosikäisillä lapsilla. Lapsilla rokotuksen jälkeiset reaktiot nivelissä ovat yleensä melko harvinaisia (0–3 %) ja lyhytkestoisia. Naisilla niveltulehduksen ja nivelkivun ilmaantuvuustiheys on yleisesti ottaen suurempi kuin lapsilla (12–20 %), ja reaktiot ovat yleensä selvemmin havaittavia ja pidempikestoisia. Oireet saattavat kestää kuukausia tai harvinaisissa tapauksissa vuosia. Murrosikäisillä tytöillä reaktioiden esiintymistiheys on lasten ja aikuisten naisten vastaavan esiintymistiheyden väliltä. Nämä reaktiot ovat yleensä hyvin siedettyjä ja haittaavat harvoin normaalia elämää vanhemmillakaan naisilla (35–45-vuotiaat).

### Krooninen niveltulehdus

Krooninen niveltulehdus on yhdistetty villiviruksen aiheuttamaan vihurirokkoinfektioon, ja sen aiheuttajaksi on todettu kudoksista eristetty persistentti virus ja/tai virusantigeeni. Vain harvoissa tapauksissa rokotteen saajalla on kehittynyt kroonisia niveloireita.

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virusrokotteet, ATC-koodi: J07BD52.

#### Immunogeenisuuden ja kliinisen tehon arviointi

Vertailevassa tutkimuksessa, jossa 1279 henkilölle annettiin M-M-RVAXPRO-rokotetta tai Merck & Co., Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkoyhdistelmärokotetta (valmistettu ihmisen seerumin albumiinista) osoitettiin, että näillä kahdella valmisteella on samanlaiset immunogeeniset ja turvallisuusominaisuudet.

284 kolmelle virukselle seronegatiivisella lapsella, joiden iät vaihtelivat 11 kuukauden ja 7 vuoden välillä, tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, että M-M-RVAXPRO on erittäin immunogeeninen ja yleisesti hyvin siedetty. Näissä tutkimuksissa yksi rokoteinjektio indusoi tuhkarokon hemagglutinaation inhibition (HI) vasta-aineita 95 %:lla, sikotautia neutraloivia vasta-aineita 96 %:lla ja vihurirokon HI-vasta-aineita 99 %:lla vastustuskyvyttömistä henkilöistä.

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

Kliinisessä tutkimuksessa Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistamaa nelivalenttista tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokotetta annettiin 1620 terveelle lapselle kaksi annosta 3 kuukauden välein siten, että lapset olivat 9–12 kuukauden ikäisiä ensimmäisen annoksen saadessaan. 1. ja 2. annoksen jälkeiset turvallisuusprofiilit olivat yleensä verrannollisia kaikissa ikäryhmissä.

Täydellisessä analyysissä (rokotetut henkilöt riippumatta heidän lähtötasoisesta vasta-ainetitteristään) havaittiin, että toisen annoksen jälkeiset serosuojatason olivat >99 % sikotautia ja vihurirokkoa vastaan riippumatta siitä, minkä ikäisiä rokotettavat olivat ensimmäisen rokotteen antohetkellä. Toisen annoksen jälkeinen serosuojatason tuhkarokkoa vastaan oli 98,1 %, kun ensimmäinen annos annettiin 11 kuukauden iässä, ja 98,9 %, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä.

(tutkimuksen tavoite valmisteen ei-huonommuudesta saavutettiin). Kahden annoksen jälkeen serosuojatase tuhkarakkoa vastaan oli 94,6 %, kun ensimmäinen annos annettiin 9 kuukauden iässä, ja 98,9 %, kun ensimmäinen annos annettiin 12 kuukauden iässä (tutkimuksen tavoitetta valmisteen ei-huonommuudesta ei saavutettu).

Täydellisen analyysin mukaiset serosuojatase tuhkarakkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Serosuojatase tuhkarakkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan 6 viikkoa ensimmäisen ja 6 viikkoa toisen Merck & Co., Inc. -yhtiön valmistaman nelivalenttisen tuhkarakko-, sikotauti-, vihurirokko- ja vesirokkorokoteannoksen jälkeen – täydellinen analyysi

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

2. annoksen jälkeiset geometriset keskiarvotitterit (GMT:t) sikotautia ja vihurirokkoa vastaan olivat samantasoisia kaikissa ikäryhmissä, kun taas tuhkarakon GMT:t olivat alhaisempia niillä koehenkilöillä, jotka saivat ensimmäisen annoksen 9 kuukauden iässä verrattuna koehenkilöihin, jotka saivat ensimmäisen annoksen 11 tai 12 kuukauden iässä.

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

Merck & Co., Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistaman tuhkarakko-, sikotauti- vihurirokkorokotteen aineosien teho todistettiin kaksoissokkoutettujen kenttätutkimusten sarjalla. Näissä tutkimuksissa osoitettiin yksittäisten rokotteen aineosien aikaansaama huomattava suojavaikutus. Samoin näissä tutkimuksissa osoitettiin, että rokotuksen vasteena aikaansaatu serokonversiota tuhkarakkoa, sikotautia ja vihurirokkoa kohtaan voitiin rinnastaa aikaansaatuun suojaan näitä tauteja vastaan.

#### Altistuksen jälkeinen rokottaminen

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

### Tehokkuus

Maailmanlaajuisesti on annettu (1978–2003) yli 400 miljoonaa annosta Merck & Co., Inc. -yhtiön aikaisemmin valmistamaa tuhkarokko-, sikotauti- vihuriokkorokotetta.

Yhdysvalloissa sekä eräissä muissa maissa, kuten Suomessa ja Ruotsissa, laajalle levinnyt kahden annoksen rokotusohjelma on vähentänyt kyseisten kolmen kohdetaudin esiintyvyyttä yli 99 %.

### Ei-raskaana olevat murrosikäiset tytöt ja aikuiset naiset

Vastustuskyvyttömiä, ei-raskaana olevien murrosikäisten tyttöjen ja hedelmällisessä iässä olevien aikuisten naisten rokottamista elävällä, heikennetyllä vihuriokkorokotteella voidaan pitää perusteltuna, mikäli huolehditaan tietyistä varotoimenpiteistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vastustuskyvyttömiä, murrosiän ohittaneiden naisten rokottaminen lisää yksilön suojaa myöhemmin raskauden aikana hankittua vihuriokkotartuntaa vastaan. Tämä puolestaan ehkäisee sikiön tartuntaa ja siitä seuraavia vihurirokon aiheuttamia syntymävaurioita.

Rokottamattomien, yli 9 kuukauden ikäisten henkilöiden, jotka ovat kontaktissa vastustuskyvyttömiä, raskaana olevien naisten kanssa, tulisi saada eläviä, heikennettyjä vihuriokkovirusia sisältävä rokote (kuten M-M-RVAXPRO tai monovalentti vihuriokkorokote), jotta raskaana olevan naisen altistumisriski vähenee.

### Henkilöt, jotka ovat todennäköisesti vastustuskyvyttömiä sikotaudille ja vihurirokolle

M-M-RVAXPRO-rokotetta suositellaan ensisijaisena rokotteena henkilöille, jotka ovat todennäköisesti vastustuskyvyttömiä sikotaudille ja vihurirokolle. Tuhkarokkorokotusta tarvitseville henkilöille voidaan antaa M-M-RVAXPRO-rokote riippumatta heidän vasta-ainetilanteestaan sikotautia ja vihuriokkoa kohtaan, mikäli monovalenttia tuhkarokkorokotetta ei ole saatavilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kuiva-aine

Sorbitoli

Natriumfosfaatti

Kaliumfosfaatti

Sakkarosi

Hydrolysoitu liivate

Medium 199 / Hanks' salts

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Mononatrium-L-glutamaatti

Neomysiini

Fenolipunainen

Natriumbikarbonaatti

Kloorivetyhappo (pH:n tasapainoittamiseksi)

Natriumhydroksidi (pH:n tasapainoittamiseksi)

#### Liuetin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kestoaika

2 vuotta.

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

## 6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Pidä kuiva-aineinjektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia). Liuotin esitäytetyssä ruiskussa (lasia), jossa kiinnitetty neula ja mäntäsuljin (klorobutyylikumia) sekä neulansuojus (luonnonkumia). Pakkauskoot 1 ja 10.

Kuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia). Liuotin esitäytetyssä ruiskussa (lasia), jossa mäntäsuljin (klorobutyylikumia) ja kärjessä suojus (styreenibutadieenikumia), ilman neulaa. Pakkauskoot 1, 10 ja 20.

Kuiva-aine injektiopullossa (lasia), jossa tulppa (butyylikumia). Liuotin esitäytetyssä ruiskussa (lasia), jossa mäntäsuljin (klorobutyylikumia) ja kärjessä suojus (styreenibutadieenikumia) sekä yksi tai kaksi erillistä neulaa. Pakkauskoot 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytä sekoittamiseen ainoastaan pakkauksen liuotinta. Liuotin on kirkas väritön neste. Ennen liuottimeen sekoittamista jauhe on vaalean keltainen, tiivis ja kiteinen kakku. Rokote on täysin sekoitettuna kirkkaan keltaista liuosta.

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

### Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon

Ruiskuta sekoittamiseen ja injisointiin käytettävän esitäytetyn ruiskun sisältö kokonaan injektiokuiva-ainepulloon. Sekoita huolellisesti ravistamalla kevyesti.

Käyttövalmiiksi sekoitettua rokotetta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan vierashiukkasia tai jos liuottimen, kuiva-aineen tai käyttövalmiiksi sekoitetun rokotteen ulkonäkö eroaa yllä kuvatusta.

Vedä injektiopullostas koko käyttövalmiiksi sekoitettu rokotemäärä samaan ruiskuun ja injisoi koko määrä.

Jos pakkauksessa on kaksi neulaa: käytä toista neulaa rokotteen sekoittamiseen ja toista rokotteen antamiseen rokotettavalle henkilölle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SANOFI PASTEUR MSD SNC  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05/05/2006 / 5/5/2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5/5/2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

