

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

M-M-RvaxPro®
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Masern-Virus, Stamm Enders' Edmonston (lebend, attenuiert)¹ mind. 1×10^3 ZKID₅₀*
Mumps-Virus, Stamm Jeryl-Lynn® (Level B), (lebend, attenuiert)¹ mind. $12,5 \times 10^3$ ZKID₅₀*
Röteln-Virus, Stamm Wistar RA 27/3 (lebend, attenuiert)² mind. 1×10^3 ZKID₅₀*

* zellkulturinfektiöse Dosis 50 %

¹ gezüchtet in Hühnerembryozellen

² gezüchtet in humanen diploiden Lungenfibroblasten (WI-38)

Dieser Impfstoff kann Spuren von rekombinantem Humanalbumin (rHA) enthalten. Dieser Impfstoff enthält Spuren von Neomycin. Siehe Abschnitt 4.3.

Sonstige Bestandteile:
Dieser Impfstoff enthält 14,5 mg Sorbitol. Siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vor der Rekonstitution liegt das Pulver als hellgelber, kompakter kristalliner Kuchen vor; das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

M-M-RvaxPro ist indiziert zur gleichzeitigen aktiven Immunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln ab einem Alter von 12 Monaten (siehe Abschnitt 4.2).

M-M-RvaxPro kann unter besonderen Umständen bei Kindern ab einem Alter von 9 Monaten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur Anwendung bei Masern-Ausbrüchen, zur postexpositionellen Prophylaxe oder zur Impfung bisher ungeimpfter Personen, die älter als 9 Monate sind und Kontakt zu empfänglichen schwangeren Frauen haben, und bei Personen, die wahrscheinlich empfänglich für Mumps- oder Röteln-Viren sind, siehe Abschnitt 5.1.

M-M-RvaxPro sollte gemäß den offiziellen Impfpfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Personen ab einem Alter von 12 Monaten

Personen ab 12 Monaten sollten eine Dosis zu einem ausgewählten Zeitpunkt erhalten. Eine zweite Dosis kann gemäß den offiziellen Impfpfehlungen frühestens 4 Wochen

nach der ersten Dosis verabreicht werden. Mit der zweiten Dosis sollen Personen geschützt werden, die aus welchem Grund auch immer nach der ersten Dosis keinen Impfschutz entwickelt haben.

Kinder von 9 bis 12 Monaten

Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten zeigen, dass M-M-RvaxPro Kindern im Alter von 9 bis 12 Monaten gemäß offiziellen Empfehlungen verabreicht werden kann oder wenn ein früher Impfschutz für notwendig erachtet wird (z. B. für Kinder in Tagesstätten, in Ausbruchssituationen oder bei Reisen in Regionen mit hoher Prävalenz von Masern). Solche Kinder sollten im Alter von 12 bis 15 Monaten erneut geimpft werden. Es kann eine weitere Dosis eines Impfstoffs mit einer Masern-Komponente gegeben werden, falls die offiziellen Impfeempfehlungen dies vorsehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder unterhalb eines Alters von 9 Monaten

Über die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von M-M-RvaxPro bei Kindern unter 9 Monaten liegen derzeit keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär oder subkutan injiziert.

Bei jüngeren Kindern wird der Impfstoff vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels und bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Bereich des M. deltoideus injiziert.

Patienten mit Thrombozytopenien oder Gerinnungsstörungen wird der Impfstoff subkutan verabreicht.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung/vor der Anwendung des Arzneimittels und Anweisungen zur Rekonstitution des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen frühere Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfungen oder gegen einen sonstigen Bestandteil des Impfstoffs, einschließlich Neomycin (siehe Abschnitte 2, 4.4 und 6.1).

Schwangerschaft. Darüber hinaus muss nach der Impfung eine Schwangerschaft 3 Monate lang verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Erkrankungen mit Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$ sollte die Impfung verschoben werden.

Aktive, unbehandelte Tuberkulose. Bei Kindern, die gegen Tuberkulose behandelt wurden, führte die Impfung mit Masern-Lebendimpfstoff nicht zu einer Exazerbation der Tuberkulose. Es gibt jedoch keine Studien über die Auswirkungen von Masern-Impfstoffen auf Kinder mit unbehandelter Tuberkulose.

Pathologische Blutbildveränderungen, Leukämie, Lymphome oder andere Malignome mit Auswirkung auf das hämatopoetische oder lymphatische System.

Immunsuppressive Behandlung (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden). M-M-RvaxPro ist nicht kontraindiziert bei

Personen mit topischer oder niedrig dosierter parenteraler Kortikosteroidtherapie (z. B. zur Asthmaprophylaxe oder als Substitutionstherapie).

Humorale oder zelluläre Immundefizienz (angeboren oder erworben), einschließlich Hypo- und Dysgammaglobulinämie, AIDS, symptomatische HIV-Infektion bzw. ein altersspezifischer CD4+ -T-Lymphozyten-Anteil von $< 25\%$ (siehe Abschnitt 4.4). Bei stark immungeschwächten Patienten, die versehentlich einen Impfstoff mit einer Masern-Komponente erhielten, wurden Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis, Pneumonitis und Todesfälle als direkte Folge einer durch das Impfvirus ausgelösten disseminierten Masern-Infektion berichtet.

Kongenitale oder erbliche Immundefizienz in der Familienanamnese, es sei denn, die zu impfende Person hat ein nachgewiesenermaßen intaktes Immunsystem.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall von seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffs stets geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit allergischer Diathese besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen. Es wird empfohlen, solche Personen nach der Impfung sorgfältig auf erste Anzeichen einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktion zu beobachten.

Die Masern- und die Mumps-Komponente des Lebendimpfstoffs werden in Hühnerembryozellen gezüchtet. Bei Personen mit bekannten anaphylaktischen, anaphylaktoiden oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (wie Nesselsucht, Schwellungen im Mund- und Rachenraum, Atembeschwerden, Blutdruckabfall oder Schock) nach Verzehr von Hühnereiern besteht daher möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp. Bei diesen Personen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

M-M-RvaxPro sollte bei Personen mit Krampfanfällen oder zerebralen Schädigungen in der Eigen- oder Familienanamnese mit Vorsicht angewendet werden. Der Arzt sollte aufmerksam auf eine mögliche Temperaturerhöhung nach Verabreichung des Impfstoffs achten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Kindern im Alter von 9 bis 12 Monaten, die während eines Masern-Ausbruchs einen Impfstoff mit einer Masern-Komponente erhielten oder aus einem anderen Grund geimpft wurden, kann der Impferfolg aufgrund zirkulierender maternaler Antikörper und/oder der Unreife des Immunsystems unzureichend sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Dieser Impfstoff enthält 14,5 mg Sorbitol als sonstigen Bestandteil. Patienten mit hereditärer Fruktose-Intoleranz sollten diesen Impfstoff nicht erhalten.

Thrombozytopenie

Personen mit Thrombozytopenien oder Gerinnungsstörungen wird der Impfstoff subkutan verabreicht, da bei diesen Personen nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können.

Eine bestehende Thrombozytopenie kann sich durch die Impfung möglicherweise verschlechtern. Personen, die nach der ersten Dosis von M-M-RvaxPro (oder nach Gabe der monovalenten Impfstoff-Komponenten) eine Thrombozytopenie entwickelten, können bei erneuter Gabe wieder eine Thrombozytopenie entwickeln. Durch Bestimmung des serologischen Status kann überprüft werden, ob weitere Dosen des Impfstoffs benötigt werden. Vor der Verabreichung des Impfstoffs an diese Personen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstiges

Personen mit nachgewiesener HIV-Infektion *ohne* Immunsuppression können geimpft werden. Diese Personen sollten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Masern, Mumps und Röteln beobachtet werden, da der Impfschutz bei ihnen möglicherweise weniger effektiv ist als bei nicht HIV-infizierten Personen (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Impfung mit M-M-RvaxPro sind möglicherweise nicht alle geimpften Personen geschützt.

Übertragung

7 bis 28 Tage nach Verabreichung des Impfstoffs kommt es bei der Mehrzahl empfänglicher Geimpfter zur Ausscheidung von geringen Mengen des attenuierten Röteln-Impfvirus aus dem Nasen- oder Rachenraum. Es gibt keinen gesicherten Nachweis, dass auf diesem Weg ausgeschiedene Viren auf empfängliche Personen, die Kontakt mit geimpften Personen haben, übertragen werden. Daher wird eine Übertragung durch engen persönlichen Kontakt zwar als theoretische Möglichkeit, jedoch nicht als signifikantes Risiko betrachtet. Die Übertragung des Röteln-Impfvirus auf Säuglinge über die Muttermilch ist jedoch dokumentiert, allerdings ohne jegliche Anzeichen einer Erkrankung (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt keine Berichte über eine Übertragung des Enders' Edmonston-Masern-Virus-Stamms oder des Jeryl-Lynn®-Mumps-Virus-Stamms von Geimpften auf empfängliche Personen.

Beeinflussung von Laborbefunden: siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Immunglobulin

Immunglobulin (Ig) darf nicht gleichzeitig mit M-M-RvaxPro verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Immunglobulinen und M-M-RvaxPro kann die zu erwartende Immunantwort beeinträchtigen. Die Impfung sollte frühestens 3 Monate nach Blut- oder Plasmatransfusionen oder der Gabe von Human-Immunglobulinen erfolgen.

Die Gabe von Blutprodukten mit Masern-, Mumps- oder Röteln-Virus-Antikörpern, ein-

schließlich Immunglobulin-Präparaten, sollte frühestens 1 Monat nach Impfung mit M-M-RvaxPro erfolgen, es sei denn, die Gabe dieser Präparate ist unumgänglich.

Laborbefunde

Nach Impfung mit Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoffen kann die Empfindlichkeit von Tuberkulin-Hauttestungen vorübergehend vermindert sein. Wenn ein Tuberkulintest geplant ist, sollte der Test entweder vor, gleichzeitig mit oder mindestens 4 bis 6 Wochen nach der Impfung mit M-M-RvaxPro durchgeführt werden.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Impfstoffen

Es wurden bisher keine speziellen Studien zur gleichzeitigen Gabe von M-M-RvaxPro mit anderen Impfstoffen durchgeführt. Da M-M-RvaxPro jedoch ein ähnliches Nebenwirkungs- und Immunogenitätsprofil wie der frühere MMR-Impfstoff von Merck & Co., Inc. gezeigt hat, kann die Erfahrung mit diesem Impfstoff zugrunde gelegt werden.

Publizierte klinische Daten belegen, dass die frühere Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. gleichzeitig mit anderen pädiatrischen Impfstoffen, einschließlich DTaP (oder DTwP), IPV (oder OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* Typ b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* Typ b, kombiniert mit Hepatitis B) und VAR (Varizellen) verabreicht werden kann. M-M-RvaxPro und andere Virus-Lebendimpfstoffe sollten entweder gleichzeitig an unterschiedlichen Körperstellen oder im Abstand von einem Monat verabreicht werden.

Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem tetravalenten Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfstoff und der früheren Formulierung des kombinierten MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. belegen, dass M-M-RvaxPro zeitgleich (jedoch an unterschiedlichen Injektionsstellen) mit Prevenar und/oder Hepatitis A-Impfstoff verabreicht werden kann. In diesen klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Immunantworten unbeeinflusst blieben und die Sicherheitsprofile der verabreichten Impfstoffe insgesamt ähnlich waren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Studien über die Anwendung von M-M-RvaxPro bei Schwangeren durchgeführt. Es ist daher nicht bekannt, ob M-M-RvaxPro schädliche Auswirkungen auf den Fetus haben kann oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Daher dürfen Schwangere nicht mit M-M-RvaxPro geimpft werden. Darüber hinaus muss nach der Impfung eine Schwangerschaft 3 Monate lang verhindert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Beratung von Frauen, die versehentlich während der Schwangerschaft geimpft wurden oder die in den ersten 3 Monaten nach der Impfung schwanger wurden, sollte der Arzt Folgendes beachten:

1. In einem Zeitraum von 10 Jahren wurden mehr als 700 schwangere Frauen beobachtet, denen bis zu drei Monaten vor oder nach Konzeption ein Röteln-Impfstoff verabreicht worden war (189 dieser Frauen erhielten den Röteln-Impfstamm Wistar RA 27/3). Bei kei-

nem der Neugeborenen wurden die für eine Röteln-Embryopathie typischen Schädigungen festgestellt.

2. Die Infektion mit Mumps-Wildvirus im ersten Trimenon kann zu einer erhöhten Rate von Spontanaborten führen. Obwohl Infektionen von Plazenta und Fetus mit Mumps-Impfvirus nachgewiesen wurden, gibt es keinen Nachweis kongenitaler Fehlbildungen beim Menschen durch diese Infektion.

3. Es gibt Belege dafür, dass eine Infektion mit Masern-Wildvirus in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko einer fetalen Schädigung führt. Nach Masern-Wildinfektion in der Schwangerschaft wurde eine erhöhte Rate von Spontanaborten, Totgeburten, angeborenen Missbildungen und Frühgeburten beobachtet. Es gibt keine geeigneten Studien darüber, wie sich ein Kontakt mit attenuierten Masern-Impfvirus-Stämmen während der Schwangerschaft auswirkt. Vorsichtshalber sollte jedoch davon ausgegangen werden, dass auch der Impfvirus-Stamm zu fetalen Schädigungen führen könnte.

Hinweis: Offizielle Impfempfehlungen können hinsichtlich der Dauer der Kontrazeption nach Impfung in verschiedenen Ländern unterschiedlich sein.

Stillzeit

Studien haben gezeigt, dass stillende Mütter, die postpartal mit einem attenuierten Röteln-Lebendimpfstoff geimpft wurden, das Virus mit der Muttermilch ausscheiden und so auf ihre Säuglinge übertragen können. Keiner der Säuglinge, bei denen eine Röteln-Infektion serologisch nachgewiesen wurde, zeigte Symptome einer Röteln-Erkrankung. Es ist nicht bekannt, ob Masern- oder Mumps-Impfviren mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Daher sollte sorgfältig abgewogen werden, ob M-M-RvaxPro an stillende Mütter verabreicht wird.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit M-M-RvaxPro wurden nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist von M-M-RvaxPro nicht oder nur in vernachlässigbarem Maße zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien wurden 1.965 Kinder (siehe Abschnitt 5.1) mit M-M-RvaxPro geimpft. Das allgemeine Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil von früheren Formulierungen des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc.

In einer klinischen Studie wurden 752 Kinder entweder intramuskulär oder subkutan mit M-M-RvaxPro geimpft. Das Nebenwirkungsprofil war bei beiden Anwendungsarten vergleichbar. Allerdings traten Reaktionen an

der Injektionsstelle in der i.m.-Gruppe (15,8 %) weniger häufig auf als in der s.c.-Gruppe (25,8 %).

Alle bei 1.940 Kindern beobachteten Nebenwirkungen wurden ausgewertet. Bei diesen Kindern wurden die in Abschnitt b zusammengefassten impfstoffbezogenen Nebenwirkungen nach Gabe von M-M-RvaxPro beobachtet (nicht berücksichtigt sind Einzelfälle mit einer Häufigkeit von <0,2 %).

Im Vergleich zur ersten Dosis treten nach Verabreichung einer zweiten Dosis M-M-RvaxPro klinische Symptome, einschließlich solcher, die auf allergische Reaktionen hinweisen, weder häufiger noch stärker ausgeprägt auf.

Weitere Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung von M-M-RvaxPro und/oder in klinischen Studien und nach Zulassung von früheren Formulierungen der monovalenten Masern-, Mumps- und Röteln-Impfstoffe und des MMR-Kombinationsimpfstoffs von Merck & Co., Inc. berichtet. Diese Nebenwirkungen sind ohne Berücksichtigung einer möglichen Kausalität oder der Häufigkeit ihres Auftretens in Abschnitt b aufgeführt (Häufigkeit *nicht bekannt*). Die Angaben basieren auf weltweit mehr als 400 Millionen verkauften Dosen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung von M-M-RvaxPro berichtet wurden, waren Fieber (38,5 °C oder höher), Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerz, Schwellung und Erythem.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt; dabei wurden die nachstehenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

[Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Siehe nebenstehende Tabelle

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aseptische Meningitis

Über Fälle aseptischer Meningitis wurde nach Masern-Mumps-Röteln-Impfung berichtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen anderen Stämmen des Mumps-Impfstoffs und aseptischer Meningitis konnte gezeigt werden, es gibt jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem im Impfstoff enthaltenen Jeryl-Lynn®-Mumps-Impfstamm und aseptischer Meningitis.

Enzephalitis und Enzephalopathie

Pro 3 Millionen verabreichter Dosen von Impfstoffen mit einer Masern-Komponente, hergestellt von Merck & Co., Inc., wurde ein Fall von Enzephalitis und Enzephalopathie, ausgenommen subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), berichtet. Postmarketing-Beobachtungen mit den weltweit über einen Zeitraum von fast 25 Jahren (1978 bis 2003) mehr als 400 Millionen ver-

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege oder virale Infekte	Gelegentlich
Aseptische Meningitis [†] , atypische Masern, Epididymitis, Orchitis, Otitis media, Parotitis, Rhinitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis [†]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Regionale Lymphadenopathie, Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Anaphylaktoide Reaktionen, Anaphylaxie und assoziierte Symptome wie angioneurotisches Ödem, Gesichtsoedem und periphere Ödeme	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	
Reizbarkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Afebrile Krämpfe oder Anfälle, Ataxie, Schwindel, Enzephalitis [†] , Enzephalopathie [†] , Fieberkrämpfe (bei Kindern), Guillain-Barré-Syndrom, Kopfschmerzen, Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis (MIBE) (siehe Abschnitt 4.3), Augenmuskellähmungen, Optikusneuritis, Parästhesien, Polyneuritis, Polyneuropathie, Retrobulbärneuritis, Synkopen	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	
Konjunktivitis, Retinitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Retrocochleäre Taubheit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Rhinorrhoe	Gelegentlich
Bronchospasmus, Husten, Pneumonie, Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.3), Halsschmerzen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Durchfall oder Erbrechen	Gelegentlich
Übelkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Morbilliformes Exanthem oder anderes Exanthem	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich
Panniculitis, Purpura, Verhärtung der Haut, Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthritis [†] und/oder Arthralgien [†] (in der Regel vorübergehend und selten chronisch), Myalgien	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber (38,5 °C oder höher), Erythem an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig
Hämatom an der Injektionsstelle	Häufig
Exanthem an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Brennen und/oder Stechen von kurzer Dauer an der Injektionsstelle, Fieber (38,5 °C oder höher), Unwohlsein, Papillitis, periphere Ödeme, Schwellung, Schmerzhaftigkeit, Bläschen an der Injektionsstelle, Quaddeln und Entzündungen an der Injektionsstelle	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	
Vaskulitis	Nicht bekannt

[†] siehe Abschnitt c.

kauften Dosen weisen darauf hin, dass schwerwiegende Nebenwirkungen wie Enzephalitis und Enzephalopathie auch weiterhin nur selten beobachtet werden. In keinem Fall konnte schlüssig nachgewiesen werden, dass die Nebenwirkungen tatsächlich durch die Impfung verursacht wurden; die Daten lassen jedoch vermuten, dass einige der Fälle möglicherweise durch Masern-Impfstoffe hervorgerufen worden sein könnten.

Subakute sklerosierende Panenzephalitis

Es gibt keinen Beleg dafür, dass Masern-Impfstoffe SSPE verursachen können. Es gab Berichte über SSPE bei Kindern, die sich laut Anamnese nicht mit dem Masern-Wildvirus infiziert, jedoch einen Masern-Impfstoff erhalten hatten. Einige dieser Fälle könnten auf eine unerkannte Masern-Infektion während des ersten Lebensjahres oder auch auf die Masern-Impfung zurückzuführen sein. Eine retrospektive Fall-Kontrollstu-

die, die von dem US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention durchgeführt wurde, deutet darauf hin, dass eine Masern-Impfung insgesamt vor SSPE schützt, da die Impfung eine Masern-Erkrankung und das damit einhergehende Risiko einer SSPE verhindert.

Arthralgie und/oder Arthritis

Arthralgie und/oder Arthritis (in der Regel vorübergehend und selten chronisch) sowie Polyneuritis sind charakteristisch für eine Infektion mit Röteln-Wildvirus; Häufigkeit und Schweregrad variieren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht und sind am ausgeprägtesten bei erwachsenen Frauen, am wenigsten ausgeprägt bei Kindern vor der Pubertät. Bei Kindern sind Gelenkbeschwerden nach einer Impfung in der Regel weniger häufig (0–3%) und von kurzer Dauer. Bei Frauen ist die Inzidenz von Arthritis und Arthralgien in der Regel höher als bei Kindern (12–20%); die Symptome sind tendenziell ausgeprägter und länger anhaltend und können über mehrere Monate persistieren, in seltenen Fällen sogar über Jahre. Die Häufigkeit bei weiblichen Jugendlichen scheint zwischen der bei Kindern und erwachsenen Frauen beobachteten Häufigkeit zu liegen. Diese Nebenwirkungen werden in der Regel auch von Frauen zwischen 35 und 45 Jahren gut toleriert und beeinträchtigen den normalen Tagesablauf kaum.

Chronische Arthritis

Chronische Arthritis wurde mit Röteln-Wildvirus-Infektionen in Verbindung gebracht und auf persistierende Viren und/oder virale Antigene zurückgeführt, die aus Körpergewebe isoliert wurden. Bei geimpften Personen kam es nur selten zu chronischen Gelenkbeschwerden.

4.9 Überdosierung

In seltenen Fällen wurde berichtet, dass eine höhere Dosis von M-M-RvaxPro verabreicht wurde als empfohlen. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil nach Verabreichung der empfohlenen Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BD52

Bewertung der Immunogenität und klinischen Wirksamkeit

Eine vergleichende klinische Studie mit 1.279 Personen, die entweder mit M-M-RvaxPro oder der früheren Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. (hergestellt mit humanem Serumalbumin) geimpft worden waren, zeigte eine ähnliche Immunogenität und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil der beiden Produkte.

Klinische Studien an 284 (dreifach) seronegativen Kindern im Alter von 11 Monaten bis 7 Jahren belegen, dass die frühere Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. hoch immunogen und generell gut verträglich ist. In diesen Studien konnten nach Gabe einer Einzeldosis bei 95% der empfänglichen Probanden hämagglutinationshemmende (HI) Antikörper gegen Ma-

Tabelle 1: Seroprotektionsraten von Masern, Mumps und Röteln 6 Wochen nach der ersten Dosis und 6 Wochen nach der zweiten Dosis des tetravalenten Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfstoffs, hergestellt von Merck & Co., Inc. – Full Analysis Set

Valenz (Seroprotektionslevel)		Dosis 1 im Alter von 9 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 12 Monaten N = 527	Dosis 1 im Alter von 11 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 14 Monaten N = 480	Dosis 1 im Alter von 12 Monaten/ Dosis 2 im Alter von 15 Monaten N = 466
		Seroprotektionsrate [95 % KI]	Seroprotektionsrate [95 % KI]	Seroprotektionsrate [95 % KI]
Masern (Antikörperkonzentration ≥ 255 ml.E./ml)	Nach Dosis 1	72,3 % [68,2; 76,1]	87,6 % [84,2; 90,4]	90,6 % [87,6; 93,1]
	Nach Dosis 2	94,6 % [92,3; 96,4]	98,1 % [96,4; 99,1]	98,9 % [97,5; 99,6]
Mumps (Antikörperkonzentration ≥ 10 ELISA AK-Einheiten/ml)	Nach Dosis 1	96,4 % [94,4; 97,8]	98,7 % [97,3; 99,5]	98,5 % [96,9; 99,4]
	Nach Dosis 2	99,2 % [98,0; 99,8]	99,6 % [98,5; 99,9]	99,3 % [98,1; 99,9]
Röteln (Antikörperkonzentration ≥ 10 I.E./ml)	Nach Dosis 1	97,3 % [95,5; 98,5]	98,7 % [97,3; 99,5]	97,8 % [96,0; 98,9]
	Nach Dosis 2	99,4 % [98,3; 99,9]	99,4 % [98,1; 99,9]	99,6 % [98,4; 99,9]

sern, bei 96% neutralisierende Antikörper gegen Mumps und bei 99% HI-Antikörper gegen Röteln nachgewiesen werden.

Untersuchungen der Immunogenität bei Kindern im Alter von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung

Eine klinische Studie wurde mit dem von Merck & Co., Inc. hergestellten tetravalenten Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfstoff durchgeführt. 1.620 gesunden Personen im Alter von 9 bis 12 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Impfung wurde der Impfstoff in einem 2-Dosen-Impfschema verabreicht. Die Impfdosen wurden in einem Abstand von 3 Monaten gegeben. Das Sicherheitsprofil war nach der ersten und nach der zweiten Dosis im Allgemeinen vergleichbar für alle Altersgruppen.

Die Analyse des Full Analysis Set (geimpfte Personen, unabhängig von deren Antikörpertiter zum Zeitpunkt der ersten Impfung) zeigte, dass hohe Seroprotektionsraten von >99% für Mumps und Röteln nach der zweiten Dosis unabhängig vom Alter der Geimpften bei der ersten Impfung erzielt wurden. Nach 2 Impfungen betrug die Seroprotektionsrate gegen Masern 98,1%, bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 11 Monaten, verglichen mit 98,9% bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 12 Monaten (das Studienziel für Non-inferiority wurde erreicht). Nach 2 Impfungen betrug die Seroprotektionsrate gegen Masern 94,6% bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 9 Monaten, verglichen mit 98,9% bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von 12 Monaten (das Studienziel für Non-inferiority wurde nicht erreicht).

Die Seroprotektionsraten von Masern, Mumps und Röteln für das Full Analysis Set sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die geometrischen Mittel der Antikörperkonzentrationen (GMTs) gegen Mumps und Röteln waren nach der zweiten Dosis in

allen Altersgruppen vergleichbar. Die GMTs gegen Masern waren bei Personen, die die erste Dosis im Alter von 9 Monaten erhalten hatten, niedriger, im Vergleich zu Personen, die die erste Dosis im Alter von 11 oder 12 Monaten erhalten hatten.

In einer vergleichenden klinischen Studie mit 752 Personen, die entweder intramuskulär oder subkutan mit M-M-RvaxPro geimpft worden waren, wurde gezeigt, dass das Immunogenitätsprofil bei beiden Anwendungsarten ähnlich ist.

Die Wirksamkeit der Komponenten der früheren Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. wurde durch eine Reihe von kontrollierten Doppel-Blind-Feldstudien belegt; in diesen Studien wurde eine hohe Schutzwirkung der einzelnen Impfstoffkomponenten nachgewiesen. Diese Studien belegen außerdem, dass eine postvaksinale Serokonversion gegen Masern, Mumps und Röteln mit dem Schutz vor diesen Krankheiten korreliert.

Postexpositionelle Impfung

Die Impfung nach Masern-Wildvirus-Exposition kann einen gewissen Schutz bieten, wenn der Impfstoff innerhalb von 72 Stunden nach Exposition verabreicht wird. Wenn der Impfstoff einige Tage vor einer Exposition verabreicht wird, kann jedoch ein guter Schutz aufgebaut werden. Es gibt keine Daten darüber, ob eine postexpositionelle Impfung nach Mumps- oder Röteln-Wildvirus-Exposition Schutz bietet.

Wirksamkeit

Weltweit wurden mehr als 400 Millionen Dosen der früheren Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck & Co., Inc. vertrieben (1978 bis 2003). Die weitverbreitete Anwendung eines 2-Dosen-Impfschemas in den Vereinigten Staaten und in Ländern wie Finnland und Schweden führte zu einem Rückgang der Häufigkeit aller drei Erkrankungen um mehr als 99%.

Nicht schwangere weibliche Personen im gebärfähigen Alter

Die Impfung empfänglicher nicht schwangerer weiblicher Personen im gebärfähigen Alter mit Röteln-Lebendimpfstoff ist angezeigt, wenn bestimmte Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die Impfung von empfänglichen Frauen nach der Pubertät schützt gegen eine Infektion mit Röteln während der Schwangerschaft und damit vor einer Infektion des Ungeborenen mit nachfolgender Röteln-Embryopathie.

Ungeimpfte Personen über 9 Monate mit Kontakt zu empfänglichen Schwangeren sollten mit Röteln-Lebendimpfstoff geimpft werden (wie beispielsweise M-M-RvaxPro oder monovalentem Röteln-Impfstoff), um das Expositionsrisiko für die Schwangere zu reduzieren.

Möglicherweise für Mumps und Röteln empfängliche Personen

M-M-RvaxPro ist vorzugsweise auch bei Personen mit Masern-Immunität, jedoch unklarem Immunstatus gegen Mumps und Röteln, anzuwenden. Personen ohne Masern-Immunität können unabhängig von ihrem Immunstatus mit M-M-RvaxPro gegen Mumps oder Röteln geimpft werden, wenn kein monovalenter Masern-Impfstoff zur Verfügung steht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pulver
- Sorbitol
- Natriumphosphat
- Kaliumphosphat
- Saccharose
- Hydrolysierte Gelatine
- Medium 199 mit Hanks' Salzen
- Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)
- Natriumglutamat
- Neomycin
- Phenolrot
- Natriumhydrogencarbonat
- Salzsäure (zur pH-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution sollte der Impfstoff umgehend angewendet werden; entsprechende Daten belegen jedoch die Stabilität des rekonstituierten Impfstoffs bis zu 8 Stunden, wenn er im Kühlschrank bei 2°C–8°C gelagert wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Das Fläschchen mit Pulver im Umkarton aufbewahren, um es vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit feststehender Kanüle, Kolbenstopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und Nadelschutz (Naturkautschuk) in Packungsgrößen zu 1 × 1 und 10 × 1 Dosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), ohne Kanüle, in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Dosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glas) mit Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glas) mit Kolbenstopfen und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk), mit einer oder zwei beigepackten Kanülen, in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution des Impfstoffs muss das beigepackte Lösungsmittel verwendet werden. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Vor dem Mischen mit dem Lösungsmittel liegt das Pulver als hellgelber, kompakter kristalliner Kuchen vor. Nach der Rekonstitution ist der Impfstoff eine klare, gelbe Flüssigkeit.

Es ist unerlässlich, für jede zu impfende Person jeweils eine separate sterile Spritze und Kanüle zu verwenden, um die Übertragung von Krankheitserregern von einem Geimpften auf den anderen zu verhindern.

Anleitung zur Rekonstitution

Der gesamte Inhalt der Spritze wird in das Fläschchen mit dem Pulver injiziert. Das Fläschchen wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt gründlich zu mischen.

Der rekonstituierte Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er Partikel enthält oder das Aussehen des Lösungsmittels, des Pulvers oder des rekonstituierten Impfstoffs von dem oben beschriebenen abweicht.

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird wieder in die Spritze aufgezogen und vollständig verimpft.

Enthält die Packung zwei Nadeln, verwenden Sie bitte eine zur Rekonstitution des Impfstoffs und die andere zur Injektion.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- 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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin