

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

M-M-R II 0.5 ml Enjeksiyonluk Süspansiyon İçin Toz İçeren Flakon ve Çözücü İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık virüs aşısı (canlı, atenüe)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Sulandırma sonrasında her 0.5 mL'lik dozun içeriği:

Kızamık virüsü¹ Enders'in Edmonston B suşundan elde edilen (canlı, atenüe).....1,000 TCID₅₀* den az değil

Kabakulak virüsü¹ Jeryl Lynn™ [B seviye] suşu (canlı, atenüe)..... 12,500TCID₅₀* den az değil

Kızamıkçık virüsü² Wistar RA 27/3 suşu (canlı, atenüe)..... 1,000 TCID₅₀* den az değil

* %50 doku kültürü enfeksiyöz dozu

¹ Cıvciv embriyo hücrelerinde üretilir

² WI-38 insan diploid akciğer fibroblastlarında üretilir

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik	3.1 mg
Sodyum fosfat dibazik	2.2 mg
Potasyum fosfat monobazik	0.02 mg
Potasyum fosfat dibazik (susuz)	0.03 mg
Sorbitol	14.5 mg
Sodyum bikarbonat	0.5 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)	

Aşı eser miktarda rekombinant insan albümini (rHA) içerebilir.

Bu aşı eser miktarda neomisin içerir. Bkz. Bölüm 4.3.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon hazırlamak için kullanıma hazır enjektörde çözücü ve toz.

Kullanıma hazır hale getirilmeden önce flakondaki toz açık sarı, kompakt, kristal toz halinde; çözücü ise kullanıma hazır şırıngada berrak, renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

M-M-R II, 12 aylık veya daha büyük kişilerde kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı eş zamanlı aşılama için endikedir (bkz. bölüm 4.2).

MMR-II, bebeklere 9 aydan itibaren özel durumlarda uygulanabilir (bkz. bölüm 5.1). Ancak bu uygulama aşı takviminde, etkili aşı olarak kabul edilmez.

Kızamık salgınlarında veya virüsle karşılaşmadan sonra aşılama için ya da duyarlı gebe kadınlarla temas eden 12 aylıktan büyük, daha önce aşılanmamış çocuklarda ve kabakulak ve kızamıkçığa duyarlı olabilecek kişilerde kullanılır (bkz. bölüm 5.1).

MMR-II resmi tavsiyelere göre uygulanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

12 aylık veya daha büyük kişiler

M-M-R II, 12. ayını doldurmuş çocuklarda uygulanır. İkinci doz uygulama ise Ulusal Sağlık Otoritesinin tavsiyeleri doğrultusunda uygulanmalıdır. Uygulanan iki doz arasında en az 4 hafta olması tercih edilmelidir. İkinci doz ilk doza yanıt vermeyen bireyler içindir.

9-12 ay arası bebekler

İmmünojenisite ve güvenilirlik verileri, resmi tavsiyelere uygun olarak ya da erken koruma gerektiğinde, MMR-II'nin 9-12 ay arası bebeklere uygulanabildiğini göstermektedir (ör., günlük bakım, salgın durumları ya da kızamık görülme sıklığının yüksek olduğu bölgeler). Bu tip durumlarda, kızamık ve su çiçeğine karşı korunmada bu aşı etkili aşı olarak kabul edilmeden en erken 4 hafta sonra olmak üzere 12. aydan itibaren aşı tekrarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

9 ayın altındaki bebekler

9 ayın altındaki bebeklerde MMR-II'nin kullanımına ilişkin etkinlik ve güvenilirlik verileri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli :

Aşı subkutan (SC) veya intramusküler (İM) yolla enjekte edilmelidir.

DAMAR İÇİNE ENJEKTE EDİLMEZ.

Tercih edilen enjeksiyon bölgeleri küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesi ve büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde deltoid bölgedir.

Trombositopeni veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda aşı subkutan yolla uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün kullanımından veya uygulanmasından önce alınması gereken önlemler ve tıbbi ürünün uygulanmadan önce hazırlanmasına ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma mevcut değildir. Doz ayarlaması gerektirmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Dokuz aylıktan küçük bebeklerde M-M-R II aşısının güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Herhangi bir kızamık, kabakulak veya kızamıkçık aşısına veya neomisin dahil yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü (bkz. bölüm 2, 4.4 ve 6.1).
- Gebelik. Ayrıca, aşılardan sonra 1 ay süreyle gebelikten kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
- >38.5°C ateşle seyreden herhangi bir hastalık varsa aşılama ertelenmelidir.

- Tedavi edilmemiş aktif tüberküloz. Tüberküloz tedavisi almakta olan çocuklar canlı kızamık virüs aşısıyla bağışıklanmalarında hastalık alevlenmesi yaşamamıştır. Bugüne kadar kızamık virüs aşılarının tedavi edilmeyen tüberkülozu olan çocuklarda etkisini inceleyen hiçbir çalışma rapor edilmemiştir.
- Kan diskrazileri, lösemi, herhangi tipte lenfomalar veya hematopoetik ve lenfatik sistemi etkileyen diğer malin neoplazmlar.
- Güncel immün supresif tedavi (yüksek doz kortikosteroidler dahil). M-M-R II, topikal veya düşük doz parenteral kortikosteroidler (örneğin astım profilaksisi veya replasman tedavisi için) alan kişilerde kontrendike değildir.
- Şiddetli humoral veya hücrel (primer veya edinsel) immün yetmezlik; örneğin şiddetli kombine immün yetmezlik, agamaglobulinemi ve AIDS veya semptomatik HIV enfeksiyonu ya da 12 aylıktan küçük çocuklarda yaşa spesifik CD4+ T-lenfosit yüzdesi: CD4+ <%25; 12-35 aylık çocuklarda: CD4+ <%20 ve 36-59 aylık çocuklarda: CD4+<%15. (bkz. bölüm 4.4). Yanlışlıkla kızamık içeren aşıyla aşılanan, bağışıklığı ciddi şekilde bozulmuş kişilerde, kızamık inklüzyon cisimciği ensefaliti, pnömoni ve yaygın kızamık aşısı virüs enfeksiyonunun direkt bir sonucu olarak ölüm bildirilmiştir.
- Potansiyel olarak aşılacak kişinin immün yeterliliği gösterilmedikçe, ailede konjenital veya kalıtsal immün yetmezlik öyküsü kontrendikasyon oluşturur.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm enjektabl aşılarla olduğu gibi, aşı uygulandıktan sonra nadir anaflaktik reaksiyonların görülme ihtimaline karşı uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Alerji öyküsü olan yetişkinler ve adolesanlar anaflaksi veya anaflaktoid reaksiyonlar için potansiyel olarak daha yüksek risk altında olabilirler. Aşılardan sonra bu tip reaksiyonların erken belirtileri yönünden yakından takip önerilir.

Canlı kızamık aşısı ve canlı kabakulak aşısı civciv embriyosunun hücre kültüründen üretildiğinden, geçmişinde yumurta yedikten hemen sonra anaflaktik, anaflaktoid veya diğer akut reaksiyon (örneğin, kurdeşen, ağız ve boğazda şişlik, nefes almakta zorluk, hipotansiyon veya şok) öyküsü olan kişiler ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonları bakımından artmış risk altında olabilir. Bu tip vakalarda aşılardan önce potansiyel risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Bireysel veya ailevi konvülsiyon öyküsü olan kişilere ya da serebral travma öyküsü olan kişilere M-M-R II dikkatle uygulanmalıdır. Doktor, aşılama sonrası oluşabilecek vücut ısısı yükselmesine karşı dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Kızamık salgınları sırasında ya da başka nedenlerle kızamık içeren bir aşı ile aşılanan 9-12 aylık bebekler dolaşımında anne kaynaklı antikörlerin varlığı ve/veya bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle aşuya yanıt vermeyebilirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Trombositopeni

Bu aşı trombositopeni veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilere subkutan yolla uygulanmalıdır, çünkü bu kişilerde intramusküler uygulamayı takiben kanama görülebilir.

Devam eden trombositopeni durumu bulunan bireylerde, aşılama takiben daha ciddi trombositopeni gelişebilir. Ek olarak, M-M-R II'nin (ya da aşının bileşenlerinin) ilk dozuyla trombositopeni yaşamış bireylerde tekrarlanan dozlarla da trombositopeni oluşabilir. Aşının ek

dozlarına gereksinim olup olmadığını belirlemek için serolojik durum değerlendirilebilir. Bu tip vakalarda aşılama öncesi potansiyel risk/yarar oranı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer

Seçilmiş immün yetmezlikleri olan hastalarda yararlar risklerden fazla olduğunda aşılama düşünülebilir (asemptomatik HIV hastaları, İgG alt sınıf yetmezlikleri, konjenital nötrojeni, kronik granüloamatöz hastalık ve komplement eksikliği hastalığı).

Bu aşılama karşı hiçbir kontrendikasyonu olmayan bağışıklığı bozulmuş hastalar (bkz. Bölüm 4.3) aşıya bağışıklığı güçlü kişiler kadar iyi yanıt vermeyebilir; dolayısıyla, bu hastalardan bazıları uygun aşı uygulamasına karşın temas olması durumunda kızamık, kabakulak veya kızamıkçığa yakalanabilirler. Bu hastalar kızamık, parotit ve kızamıkçık belirtileri yönünden dikkatle takip edilmelidir.

Tüm aşılarında olduğu gibi, M-M-R II ile aşılanan kişilerin hepsinde koruma sağlamayabilir.

Bulaşma

Aşılama 7 ile 28 gün sonra duyarlı bireylerin çoğunun burun veya boğazından az miktarlarda atenü canlı kızamıkçık virüsü atıldığı saptanmıştır. Aşılanmış bireylerle temas eden duyarlı kişilere bu virüsün bulaştığına ilişkin doğrulanmış kanıtlar mevcut değildir. Sonuçta teorik bir olasılık olarak kabul edilmesine karşın yakın kişisel temasta bulaşmanın anlamlı bir risk oluşturduğu düşünülmektedir. Buna karşın, klinik hastalığa ilişkin herhangi bir kanıt olmaksızın kızamıkçık aşı virüsünün anne sütüyle bebeğe geçtiği belgelenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Kızamık virüsünün Enders'in daha atenü Edmonston suşu veya kabakulak virüsünün Jeryl Lynn™ suşunun aşılanan kişilerden temasta bulunan duyarlı kişilere bulaştığına ilişkin hiçbir rapor yoktur.

Laboratuvar testleriyle etkileşim için: bkz. Bölüm 4.5.

Yardımcı maddeler:

M-M-R II 0.5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum (sodyum fosfat ve sodyum bikarbonat), 39 mg'dan daha az potasyum (potasyum fosfat) içerir, yani aslında "sodyum ve potasyum içermez".

M-M-R II 0.5 mL'lik dozu 14.5 mg sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastalar bu aşığı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmün globulin

M-M-R II ile eş zamanlı olarak immün globulin (İG) verilmemelidir.

İmmün globulinlerin M-M-R II ile eş zamanlı uygulanması, beklenen immün yanıtı azaltabilir. Kan veya plazma transfüzyonları veya insan immün serum globulini uygulandıktan sonra en az 3 ay aşılama ertelenmelidir.

Zorunlu olduğuna karar verilmedikçe, M-M-R II dozundan sonraki 1 ayda kızamık, kabakulak veya kızamıkçık antikoru içeren kan ürünlerini (immün globulin preparatları dahil) uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Ayrı ayrı verilen canlı atenüe kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüs aşılarının tüberkülin deri duyarlılığında geçici bir bozulmaya yol açabildiği bildirilmiştir. Dolayısıyla, tüberkülin testi yapılacaksa, M-M-R II aşılamaından önce herhangi bir zamanda, eş zamanlı olarak veya 4-6 hafta sonra yapılması gerekir.

Diğer aşularla kullanım

Yayınlanmış klinik veriler Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonunun diğer çocukluk çağı aşularıyla (DTaP (veya DTwP), IPV (veya OPV), HIB (*Haemophilus influenzae* tip b), HIB-HBV (*Haemophilus influenzae* tip b ile Hepatit B aşısı) ve VAR (varisella) dahil) eş zamanlı uygulanmasını desteklemektedir. M-M-R II ayrı enjeksiyon bölgelerine eş zamanlı uygulanmalı veya diğer canlı virüs aşularını uygulanmadan 1 ay önce veya sonra verilmelidir.

Güncel olarak, M-M-R II ile diğer aşuların eş zamanlı uygulanmasını inceleyen spesifik hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak M-M-R II'm Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonu ile benzer güvenilirlik ve immünojenite profiline sahip olduğu gösterildiğinden, bu aşıyla elde edilen deneyim dikkate alınabilir.

Dört bileşenli kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşısı ve Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonu ile yürütülen klinik çalışmalara dayanarak, M-M-R II aşısı Konjuge Pnömonokok Aşısı ve/veya hepatit A aşısıyla eş zamanlı olarak (fakat ayrı enjeksiyon bölgelerine) uygulanabilir. Bu klinik çalışmalarda, immün yanıtların etkilenmediği ve uygulanan aşuların genel güvenilirlik profiline benzer olduğu gösterilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar aşılamadan sonra 1 ay gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlar MMR-II ile aşılanmamalıdır. Gebe kadınlarda M-M-R II ile çalışmalar yürütülmemiştir.

M-M-R II gebe kadına uygulandığında fetusa zarar verip vermeyeceği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. M-M-R II gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Ayrıca aşılamadan sonra 1 ay gebe kalmaktan kaçınılmalıdır. Gebe kalmayı planlayan kadınlara bu planlarını ertelemeleri söylenmelidir.

Bununla birlikte gebe kadınlara kızamık veya kabakulak aşularını verildiğinde fetus hasarı belgelenmemiştir. Teorik risk dışlanamamakla birlikte, hamileliklerinin erken evrelerinde olduklarının farkında olmayan 3500'den fazla duyarlı kadın kızamıkçık içeren bir aşıyla aşılandıklarında konjenital kızamıkçık sendromu vakaları rapor edilmemiştir. Bu nedenle, hamile olduklarını bilmeyen kadınların yanlışlıkla aşılanması gebeliğin sonlandırılması için bir sebep olmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Çalışmalar canlı atenüe kızamıkçık aşılılarıyla aşılanan, doğum yapmış, emzirme dönemindeki kadınlarda virüsün anne sütüne geçebildiğini ve emzirilen bebeğe virüs bulaşabildiğini göstermiştir. Kızamıkçık enfeksiyonuna ait serolojik bulguları olan bebeklerden hiçbirinde semptomatik hastalık görülmemiştir.

Kızamık veya kabakulak aşısı virüsünün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; bu nedenle, M-M-R II aşısı emziren bir kadına uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

M-M-R II fertilité çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

M-M-R II'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. M-M-R II'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi olmaması veya ihmal edilebilir bir etkiye yol açması beklenir.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda M-M-R II 1965 çocuğa uygulanmış (bkz. Bölüm 5.1) ve genel güvenlilik profili Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonu ile benzer bulunmuştur.

Klinik bir çalışmada 752 çocuk intramusküler veya subkutan yolla M-M-R II almıştır. Her iki uygulama yolunun genel güvenlilik profili benzer bulunmuş ancak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları İM grubunda (%15.8) SK grubuna göre daha az (%25.8) görülmüştür.

1940 çocukta tüm advers reaksiyonlar değerlendirilmiştir. Bu çocuklarda M-M-R II aşılanmasından sonra Bölüm b'de özetlenen, aşıyla ilişkili advers reaksiyonlar gözlenmiştir (sıklığı <%0.2 olarak bildiren izole raporlar hariç).

İlk dozla karşılaştırıldığında, M-M-R II'nin ikinci dozu aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürülenler dahil olmak üzere klinik semptomların insidans ve şiddetinde artışla ilişkili değildir.

Ayrıca, M-M-R II'nin pazarlama sonrası kullanımında ve/veya Merck & Co., Inc. tarafından üretilen monovalan aşıların ve kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarının önceki formülasyonlarının klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası kullanımında bildirilen ve sıklığı bilinmeyen ilave advers reaksiyonlar (sıklık veya nedenden bağımsız olarak) da mevcuttur ve bunlar da Bölüm b'de özetlenmektedir. Bu veriler tüm dünyada dağıtılan 400 milyondan fazla doza dayanarak bildirilmiştir.

M-M-R II kullanımıyla rapor edilen en yaygın advers reaksiyonlar şunlardır: ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik ve eritemi içeren reaksiyonlar.

b. Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık başlıkları altında sıralanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu veya viral enfeksiyon.
Bilinmiyor: Aseptik menenjit (bkz. bölüm c), atipik kızamık, epididimit, orşit, otitis media (orta kulak iltihabı), parotit, rinit, subakut sklerozan panensefalit (bkz. bölüm c).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Bölgesel lenfadenopati, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafloktoid reaksiyon, anaflaksi ve anjiyonörotik ödem, yüz ödemi ve periferik ödem gibi ilişkili fenomenler.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İritabilite.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Afebril konvülsiyonlar veya nöbetler, ataksi, baş dönmesi, ensefalit (bkz. bölüm c), ensefalopati (bkz. bölüm c), çocuklarda febril konvülsiyonlar, Guillain-Barre Sendromu, baş ağrısı, Kızamık İnküzyon Cisimciği Ensefaliti (KİCE) (bkz. bölüm 4.3), oküler palsiler, optik nörit, parestezi, polinörit, polinöropati, retrobulbar nörit, senkop.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Konjunktivit, retinit.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Sinirsel sağırılık.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Rinore
Bilinmiyor: Bronşiyal spazm, öksürük, pnömoni (bkz. Bölüm 4.3), boğaz ağrısı.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Diyare veya kusma
Bilinmiyor: Bulantı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Morbiliform döküntü veya diğer döküntüler

Yaygın olmayan: Ürtiker

Bilinmiyor: Pannikülit, purpura, deride sertleşme, Stevens-Johnson sendromu, kaşıntı.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artrit ve/veya artralji (çoğunlukla geçici ve nadiren kronik [bkz. bölüm c]), miyalji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde şişme.

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde morarma.

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde döküntü.

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde kısa süreli yanma ve/veya batma, ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), kırıklık, papillit, periferik ödem, şişlik, hassasiyet, enjeksiyon bölgesinde veziküller, enjeksiyon bölgesinde kabarıklık ve kızarıklık.

c.Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aseptik menenjit

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılama sonrası takiben aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir. Kabakulak aşısının diğer suşları ile aseptik menenjit arasında bir nedensel ilişki her ne kadar gösterilmiş olsa da, Jeryl LynnTM kabakulak aşısı ile aseptik menenjit arasında ilişkiye dair hiçbir kanıt yoktur.

Ensefalit ve Ensefalopati

Kızamık içeren aşıyla yanlışlıkla aşılama, bağışıklığı ciddi şekilde bozulmuş kişilerde, Kızamık İnklüzyon Cisimciği Ensefaliti (KİCE), pnömonit ve yaygın kızamık aşısı virüs enfeksiyonunun doğrudan bir sonucu olarak ölüm bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3); yaygın kabakulak ve kızamıkçık aşısı virüs enfeksiyonu da bildirilmiştir.

Subakut sklerozan panensefalit

Kızamık aşısının SSPE'ye yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. Vahşi tip kızamık enfeksiyonu öyküsü olmayan ancak kızamık aşısı uygulanan çocuklarda SSPE raporları alınmıştır. Bu olguların bazıları yaşamın ilk yılında fark edilmemiş kızamıktan veya muhtemelen kızamık aşısından kaynaklanmış olabilir. A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yürütülen geriye dönük bir olgu-kontrollü çalışmanın sonuçları, kızamık aşısının genel etkisinin kendisi SSPE riski taşıyan kızamığı önleyerek SSPE'ye karşı koruma sağlamada yardımcı olduğunu göstermektedir.

Artralji ve/veya artrit

Artralji ve/veya artrit (genellikle geçici ve nadiren kronik) ve polinörit vahşi tip kızamıkçık enfeksiyonunun özellikleridir ve yaş ve cinsiyete bağlı olarak sıklığı ve şiddeti değişir. En fazla yetişkin kadınlarda, en az puberte öncesi çocuklarda görülür. Çocuklarda aşılama sonrası takiben eklem reaksiyonları genellikle nadirdir (%0-3) ve kısa sürer. Kadınlarda artrit ve artralji için insidans oranları çocuklara göre genellikle daha yüksektir (%12-20) ve bu reaksiyonlar genellikle daha belirgin ve daha uzun süreli olma eğilimi gösterir. Semptomlar aylarca ve nadir durumlarda yıllarca sürebilir. Adolesan kızlarda bu reaksiyonların insidansı kadınlarla

çocuklardaki insidansın arasındadır. Yaşça daha büyük kadınlarda (35-45 yaş arası) bu reaksiyonlar genellikle iyi tolere edilir ve nadiren normal aktiviteleri engeller.

Kronik artrit

Kronik artrit vahşi tip kızamıkçık enfeksiyonuyla ilişkili bulunmuştur ve inatçı virüs ve/veya vücut dokularından izole edilen viral antijenle ilişkilendirilmiştir. Aşılanaalarda nadir olarak kronik eklem semptomları gelişmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

M-M-R II'nin önerilen dozundan daha yüksek bir dozunun uygulanması nadir olarak bildirilmiştir ve advers reaksiyon profili M-M-R II'nin önerilen dozuyla gözlenen ile benzerdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Viral aşı

ATC kodu: J07BD52

İmmünojenite ve klinik etkililik değerlendirilmesi

Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonunu (insan serum albüminiyle üretilen) veya M-M-R II aşısını alan 1279 gönüllüde yürütülen karşılaştırmalı bir çalışma bu iki ürünün benzer immünojenite ve güvenliliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Üç virüse karşı seronegatif olan 11 ay - 7 yaş aralığındaki 284 çocukta yapılan klinik çalışmalar, Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonunun yüksek derecede immünojenik olduğunu ve genellikle iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda aşının tek bir enjeksiyonu, duyarlı kişilerin %95'inde kızamık hemaglutinasyon inhibisyon (HI) antikoru, %96'sında kabakulak nötrleştirici antikoru ve %99'unda kızamıkçık HI antikoru oluşturmuştur.

İlk dozun uygulandığı tarihte yaşları 9-12 ay arasında değişen çocuklarda immünojenite değerlendirilmesi

İlk dozun verildiği tarihte yaşları 9-12 ay arasında değişen 1,620 sağlıklı gönüllüde Merck & Co., Inc. tarafından üretilen dört bileşenli kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşısıyla (2 dozlu takvimle uygulanır, dozlar 3 arayla verilir) bir klinik çalışma yürütülmüştür. Güvenlilik profili tüm yaş kohortlarında 1. ve 2.doz sonrasında benzer bulunmuştur.

Tam Analiz Setinde (başlangıçta antikor titrelerinden bağımsız olarak aşılana gönüllüler), ilk dozun verildiği tarihte aşılana kişinin yaşından bağımsız olarak, 2.dozdan sonra kabakulak ve kızamıkçığa karşı yüksek seroproteksiyon oranları (>%99) görülmüştür. İki dozdan sonra, kızamığa karşı seroproteksiyon oranları ilk doz çocuk 11 aylıkken verildiğinde %98.1 iken 12 aylıkken verildiğinde %98.9 bulunmuştur (çalışmanın non-inferiorite hedefine ulaşılmıştır). İki dozdan sonra, kızamığa karşı seroproteksiyon oranları ilk doz çocuk 9 aylıkken verildiğinde

%94.6 iken 12 aylıkken verildiğinde %98.9 bulunmuştur (çalışmanın non-inferiorite hedefine ulaşılmamıştır).

Tam Analiz Setinde kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı seroproteksiyon oranları Tablo 1’de verilmektedir.

Tablo 1: Merck & Co., Inc. tarafından üretilen dört bileşenli kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşısının 1.dozundan 6 hafta sonra ve 2.dozundan 6 hafta sonra kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı seroproteksiyon oranları-Tam Analiz Seti

Bileşen (seroproteksiyon düzeyi)	Zaman Noktası	9. ayda 1. Doz/ 12. ayda 2. Doz N = 527	11. ayda 1. Doz / 14. ayda 2. Doz N = 480	12. ayda 1. Doz / 15. ayda 2. Doz N = 466
		Seroproteksiyon oranları [%95 GA]	Seroproteksiyon oranları [%95 GA]	Seroproteksiyon oranları [%95 GA]
Kızamık (titre \geq 255 mIU/mL)	1. dozdan sonra	%72.3 [68.2; 76.1]	%87.6 [84.2; 90.4]	%90.6 [87.6; 93.1]
	2. dozdan sonra	%94.6 [92.3; 96.4]	%98.1 [96.4; 99.1]	%98.9 [97.5; 99.6]
Kabakulak (titre \geq 10 ELISA Ab ünitesi/mL)	1. dozdan sonra	%96.4 [94.4; 97.8]	%98.7 [97.3; 99.5]	%98.5 [96.9; 99.4]
	2. dozdan sonra	%99.2 [98.0; 99.8]	%99.6 [98.5; 99.9]	%99.3 [98.1; 99.9]
Kızamıkçık (titre \geq 10 IU/mL)	1. dozdan sonra	%97.3 [95.5; 98.5]	%98.7 [97.3; 99.5]	%97.8 [96.0; 98.9]
	2. dozdan sonra	%99.4 [98.3; 99.9]	%99.4 [98.1; 99.9]	%99.6 [98.4; 99.9]

Kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeğine karşı 2. dozdan sonraki geometrik ortalama titreler (GMT’ler) tüm yaş kategorilerinde benzer iken, kızamığa karşı GMT’ler ilk dozu 9 aylıkken alan çocuklarda ilk dozu 11 veya 12 aylıkken alan çocuklara kıyasla daha düşük bulunmuştur.

M-M-R II’yi intramusküler veya subkutan yolla alan 752 gönüllüde yapılan bir karşılaştırmalı çalışma her iki uygulama yolunun benzer immünojenite profilini göstermiştir.

Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının nin önceki formülasyonunun bileşenlerinin etkinliği, aşımın her bir bileşeninin yüksek derecede koruyucu etkinlik sağladığını gösteren bir dizi çift-kör, kontrollü saha çalışmasında ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalar kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı aşılama yanıtı olarak gözlenen serokonversiyonun bu hastalıklara karşı korunmayla paralel olduğunu göstermiştir.

Virüsle karşılaşma sonrası aşılama

Vahşi tip kızamığa maruz kalan bireylerde aşılama, eğer aşı maruz kalımdan sonraki 72 saat içinde uygulanabilirse bir ölçüde koruma sağlayabilir. Ancak aşı maruz kalımdan birkaç gün önce uygulanırsa, önemli ölçüde koruma sağlanabilir. Yakın tarihte vahşi tip kabakulak veya vahşi tip kızamıkçığa maruz kalmış kişilerde aşılamanın koruma sağladığına ilişkin hiçbir kesin kanıt yoktur.

Etkililik

Tüm dünyada, Merck & Co., Inc. tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının önceki formülasyonunun 400 milyondan fazla dozu dağıtılmıştır (1978–2003 arasında). Amerika Birleşik Devletleri ile Finlandiya ve İsveç gibi ülkelerde 2 dozlu aşının yaygın kullanımı, hedeflenen 3 hastalığın her birinin insidansında >%99 azalma sağlamıştır.

Gebe olmayan adolesanlar ve erişkin kadınlar

Çocuk sahibi olabilecek, duyarlı gebe olmayan adolesanların ve erişkin kadınların canlı atenüe kızamıkçık virüs aşısıyla aşılması belirli önlemlerin alınması kaydıyla endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6). Puberte döneminden çıkmış, duyarlı kızların aşılması daha sonra gebelik döneminde kızamıkçık enfeksiyonuna yakalanmaya karşı bireysel koruma sağlar ve bu, fetus enfeksiyonunu ve buna bağlı konjenital kızamıkçık hasarını önler.

Duyarlı gebe kadınlarla temas halinde olan, daha önce aşılanmamış, 9 aylıktan büyük çocuklara gebe kadının virüse maruz kalım riskini azaltmak için canlı atenüe kızamıkçık içeren aşı (örn., M-M-R II veya monovalan bir kızamıkçık aşısı) uygulanmalıdır.

Kabakulak ve kızamıkçığa duyarlı olabilen bireyler

M-M-R II kabakulak ve kızamıkçığa duyarlı olabilen kişilerin aşılmasında tercih edilir. Kızamığa karşı aşılması gereken bireyler, eğer monovalan bir kızamık aşısına kolay erişim mümkün değilse, bağıışıklık durumlarından bağıımsız olarak M-M-R II alabilirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalar yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sorbitol

Sodyum fosfat monobazik

Sodyum fosfat dibazik (susuz)

Potasyum fosfat monobazikPotasyum fosfat dibazik

Sukroz

Hidrolize edilmiş jelatin (domuz kaynaklıdır)

Hank tuzları ile Medium199

Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)

Monosodyum L-glutamat monohidrat

Neomisin

Fenol kırmızısı

Sodyum bikarbonat

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmamasından dolayı bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Aşının sulandırıldıktan hemen sonra kullanılması önerilir. Bununla birlikte, 2-8°C arasında buzdolabında saklanan aşının kullanım anındaki stabilitesi için 8 saat için gösterilmiştir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için flakonu kutusunda saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra tıbbi ürünün saklanma koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

M-M-R II, tıpalı (butil kauçuk) flakon (tip 1 cam) içerisinde toz ve piston tıpalı, ucunda kapak (klorobutil kauçuk) olan önceden doldurulmuş enjektör (tip 1 cam) içerisinde çözücü şeklinde bulunur; 1'lik ambalajlarda takılmamış 2 iğneyle birlikte sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aşığı hazırlamak için verilen çözücüyü kullanın. Çözücü berrak, renksiz bir sıvıdır. Çözücüyle karıştırmadan önce toz açık sarı renkte, kompakt kristalimsi pasta şeklindedir. Tamamen çözülürldüğünde aşı berrak, sarı bir sıvı halini alır.

Enfeksiyöz ajanların bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek için, her hastada ayrı bir steril enjektör ve iğne kullanılması önemlidir.

Aşığı hazırlama talimatları:

Enjektör içeriğinin tamamını toz içeren flakonun içerisine enjekte edin. İyice karışması için hafifçe çalkalayınız.

Hazırlanan aşı flakonunun tüm içeriğini aynı enjektöre çekin ve dozun tamamını enjekte ediniz.

Hazırlanan aşıda partiküllü madde gözlenirse veya çözücü, toz veya hazırlanan aşının görünümünü yukarıda tarif edilenden farklıysa aşı kullanılmamalıdır.

Ambalajda farklı uzunlukta 2 iğne bulunmaktadır: iğnelerden birini aşığı sulandırmak için, diğerini ise aşılacak kişiye uygulamak için kullanınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
34394 Levent - İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI : 28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17/02/2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :