

MMR II

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di MMR II contiene:

virus vivi attenuati del morbillo (Ceppo EDMONSTON 749D) 1000 TCID₅₀ ;virus vivi attenuati della rosolia (Ceppo WISTAR RA 27/3) 1000 TCID₅₀ ;virus vivi attenuati della parotite (Ceppo Jeryl LYNN™) 5000 TCID₅₀ .

FORMA FARMACEUTICA

Polvere solvente per sospensione inettibile.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

MMR II è indicato per l'immunizzazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia a partire dai quindici mesi di età. Si raccomanda di somministrare una seconda dose di MMR II o di un vaccino monovalente antimorbillo (vedere "Rivaccinazione"). I bambini di età inferiore a 15 mesi possono non rispondere alla componente morbillo del vaccino a causa della presenza in circolo di anticorpi residui contro il morbillo di origine materna; più piccolo è il bambino, minore è la probabilità di sieroconversione.

Donne e adolescenti non in gravidanza

In donne e adolescenti in età fertile non immuni e non in gravidanza l'immunizzazione con il virus vaccिनico vivo attenuato antirosolia è indicata se si osservano alcune precauzioni (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

La vaccinazione di donne non immuni in età fertile conferisce una protezione individuale contro una successiva infezione da rosolia durante la gravidanza, il che a sua volta previene l'infezione del feto e il conseguente danno congenito da rosolia. Le donne in età fertile debbono essere avvisate di non intraprendere una gravidanza per tre mesi dopo la vaccinazione ed informate del motivo di questa precauzione. Si raccomanda di determinare la suscettibilità alla rosolia mediante test sierologici prima di effettuare l'immunizzazione. Se il soggetto è immune, cioè se presenta un tipo di anticorpi specifici antirosolia di 1:8 o maggiore (test di inibizione dell'emoagglutinazione) la vaccinazione non è necessaria. Malformazioni congenite si verificano in una percentuale di nati vivi che può arrivare fino al 7%. La loro comparsa accidentale dopo la vaccinazione potrebbe portare ad una errata interpretazione della causa, in particolar modo se il precedente stato immunitario antirosolia del soggetto vaccinato non è noto. Le donne in età postpuberale devono essere informate del frequente verificarsi di artralgia e/o artrite, che compaiono 2-4 settimane dopo la vaccinazione ed in genere regrediscono spontaneamente (vedere "Effetti indesiderati").

Donne nel postpartum

In molti casi è risultato conveniente vaccinare le donne non immuni alla rosolia nell'immediato periodo postpartum (vedere "Gravidanza e allattamento").

Rivaccinazione

I bambini vaccinati prima dei 12 mesi di età devono essere rivaccinati a 15 mesi di età. In un certo numero di paesi l'autorità governativa ha elaborato delle linee guida per effettuare la rivaccinazione di routine contro il morbillo e per contribuire a prevenire le epidemie di morbillo. Se l'unico obiettivo è la prevenzione di epidemie sporadiche di morbillo, si deve prendere in considerazione la possibilità di una rivaccinazione con un vaccino antimorbillo monovalente (vedere la relativa scheda tecnica). Se esistono dubbi anche sullo stato immunitario per quanto riguarda la parotite o la rosolia, si deve prendere in considerazione la possibilità di una rivaccinazione con un vaccino adatto monovalente o polivalente dopo aver consultato le relative schede tecniche. Il modo migliore di evitare dosi di vaccino non necessarie è assicurarsi che venga conservata una documentazione scritta delle vaccinazioni eseguite e darne una copia a ciascun genitore o tutore del bambino vaccinato.

Uso con altri vaccini

MMR II dovrebbe essere somministrato ad un mese di distanza dalla somministrazione di altri vaccini. Tuttavia, sono stati usati anche altri calendari vaccinali. Per esempio, l'American Academy of Pediatrics (AAP) ha osservato che, quando è possibile che il paziente non ritorni, alcuni medici preferiscono somministrare la vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse (DTP), quella antipolio orale e MMR II in un solo giorno. In questo caso, bisogna iniettare DTP e MMR II in siti separati e con siringhe differenti.

Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione per via sottocutanea.

Non iniettare per via endovenosa

Il dosaggio del vaccino è lo stesso per tutti i soggetti. Una volta ricostituito il vaccino, iniettare l'intero contenuto della fiala siringa (circa 0,5 ml) per via sottocutanea preferibilmente nel lato esterno dell'avambraccio.

Non somministrare immunoglobuline (Ig) insieme a MMR II.

Controindicazioni

Non somministrare MMR II a donne in gravidanza: tutt'oggi non sono conosciuti i possibili effetti del vaccino sullo sviluppo fetale. Se si pratica la vaccinazione in donne postpuberi, la gravidanza deve essere evitata per i tre mesi successivi alla vaccinazione (vedere "Gravidanza e allattamento"). Reazioni di tipo anafilattico o anafilattoide alla neomicina (ogni dose di vaccino ricostituito contiene circa 25 mcg di neomicina). Anamnesi di reazioni anafilattiche o anafilattoidi alle uova (vedere "Ipersensibilità alle uova"). Qualunque malattia respiratoria febbrile o qualunque altra infezione febbrile in atto. Tubercolosi non trattata in fase attiva. Pazienti in terapia immunosoppressiva. Questa controindicazione non si applica a pazienti che ricevono corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad esempio per il morbo di Addison. Soggetti con discrasie ematiche, leucemia, linfomi di ogni tipo o altre neoplasie maligne del midollo osseo o del sistema linfatico. Stati di immunodeficienza primaria o acquisita, compresi pazienti immunodepressi in presenza di AIDS, o altre manifestazioni

cliniche di infezioni virali che comportano immunodeficienza nell'uomo, le immunodeficienze cellulari e gli stati ipogammaglobulinemici e disgammaglobulinemici. Soggetti con anamnesi familiari di immunodeficienza congenita o ereditaria, fino a che non venga dimostrata l'immunocompetenza del soggetto che dovrebbe ricevere il vaccino.

Ipersensibilità alle uova

I virus vaccinici vivi del morbillo e della parotite vengono prodotti in colture di cellule embrionali di pollo. Non devono essere vaccinati i soggetti con anamnesi di reazioni di tipo anafilattico, anafilattoide o di altre reazioni immediate (per esempio orticaria, edema della bocca e della gola, difficoltà di respirazione, ipotensione o shock) successive all'ingestione di uova. I dati indicano che i soggetti con allergia alle uova non di natura anafilattica o anafilattoide non sono a rischio aumentato. Tali soggetti possono essere vaccinati nel solito modo. Non ci sono prove che indichino che i soggetti con allergie ai polli o alle piume siano a rischio aumentato di reazione al vaccino.

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Un'adeguata terapia comprendente adrenalina deve essere disponibile per l'uso immediato nel caso di una reazione di tipo anafilattico o anafilattoide. Si deve usare la dovuta cautela nel somministrare MMR II a persone con anamnesi soggettiva o familiare di convulsioni febbrili, danno cerebrale o qualunque altra condizione in cui si debba evitare lo stress dovuto a febbre. Il Medico deve tenere sotto controllo l'aumento della temperatura che può seguire alla vaccinazione (vedere "Effetti indesiderati"). I bambini o gli adulti giovani che sono stati infettati da virus che causano immunodeficienza nell'uomo, ma che non presentano manifestazioni cliniche conclamate di immunodepressione, possono essere vaccinati; tuttavia, tali soggetti, una volta vaccinati, devono essere tenuti sotto stretta osservazione per quanto riguarda l'esposizione alle malattie che il vaccino previene, in quanto l'immunizzazione può risultare meno efficace rispetto ai soggetti non infettati. In casi selezionati può essere opportuno verificare i livelli degli anticorpi circolanti, come guida per appropriate misure protettive, inclusa l'immunoprofilassi nel caso l'immunità sia scesa a livelli non protettivi.

La vaccinazione deve essere differita di almeno 3 mesi dopo trasfusioni di sangue o plasma o somministrazione di immunoglobuline sieriche umane. Dopo 7-28 giorni dalla vaccinazione, nella maggioranza dei soggetti non immuni si è avuta l'escrezione di piccole quantità di virus vivo attenuato della rosolia dal naso o dalla gola. Non ci sono prove sicure che indichino che tale virus sia trasmesso a soggetti non immuni, venuti a contatto con le persone vaccinate. Di conseguenza la trasmissione attraverso stretti contatti personali, pure essendo accettata come possibilità teorica, non viene considerata un rischio significativo. Comunque, è stata documentata la trasmissione del virus del vaccino della rosolia ai neonati attraverso il latte materno (vedere "Gravidanza e allattamento"). Non c'è nessuna segnalazione di trasmissione di virus vivi attenuati del morbillo o della parotite da persone vaccinate a persone non immuni. È stato segnalato che i vaccini con virus vivi attenuati del morbillo, della parotite e della rosolia, somministrati separatamente, possono deprimere temporaneamente la sensibilità cutanea alla tuberculina. Perciò se si deve eseguire un test alla tuberculina, bisogna eseguirlo prima o contemporaneamente alla somministrazione di MMR II.

Bambini in trattamento antitubercolare non hanno manifestato un'esacerbazione della malattia, quando immunizzati con virus vaccinico vivo del morbillo; non ci sono studi che

riportino dati sull'effetto del virus vaccinico del morbillo in bambini tubercolotici non trattati. Come ogni vaccino, la vaccinazione con MMR II può non dare luogo a sieroconversione nel 100% delle persone non immuni vaccinate.

Interazioni

Vedere "Indicazioni terapeutiche" "Uso con altri vaccini".

Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con MMR II. Non è neppure noto se MMR II possa causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza o interferire con la fertilità. Perciò il vaccino non deve essere somministrato a donne in gravidanza: inoltre, si deve evitare la gravidanza nei tre mesi successivi alla vaccinazione (vedere "Controindicazioni"). In caso di donne che sono state inavvertitamente vaccinate durante la gravidanza o in caso di gravidanza sopravvenuta entro i tre mesi successivi alla vaccinazione, il Medico curante deve essere a conoscenza di quanto segue:

nel corso di una indagine durata 10 anni e che ha coinvolto più di 700 donne in gravidanza che avevano ricevuto il vaccino antirosolia nei 3 mesi antecedenti o seguenti il concepimento (189 delle quali avevano ricevuto il ceppo Wistar RA 27/3) nessun neonato ha presentato anomalie compatibili con la sindrome congenita da rosolia; sebbene il virus della parotite sia in grado di infettare la placenta ed il feto, non vi sono prove attendibili nell'uomo che ciò sia causa di malformazioni congenite. È stato dimostrato che anche il virus vaccinico della parotite infetta la placenta, ma il virus non è stato isolato dai tessuti fetali provenienti da donne non immuni che erano state vaccinate e che si erano poi sottoposte ad interruzione elettiva di gravidanza; è stato segnalato che contrarre naturalmente il morbillo durante la gravidanza aumenta il rischio per il feto. In seguito a morbillo contratto naturalmente durante la gravidanza è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti spontanei, nati morti, difetti congeniti e prematurità. Non vi sono studi adeguati sul ceppo (vaccinico) attenuato del virus del morbillo somministrato durante la gravidanza. Comunque, sarebbe prudente supporre che il ceppo vaccinico del virus sia anch'esso in grado di indurre effetti collaterali nel feto.

Allattamento

Non è noto se il virus del vaccino del morbillo sia escreto nel latte umano. Studi recenti hanno mostrato che le puerpere che allattano, immunizzate con il virus vaccinico vivo attenuato antirosolia, possono secernere il virus nel latte e trasmetterlo all'infante in allattamento. Dei lattanti con evidenza sierologica di infezione da rosolia, nessuno ha presentato malattia grave: però un bambino ha presentato un lieve disturbo clinico tipico della rosolia acquisita. Si deve usare cautela quando si somministra MMR II a donne che allattano.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

MMR II non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali associati all'uso di MMR II sono quelli riportati dopo somministrazione dei vaccini monovalenti.

Comuni: bruciore e/o dolore puntorio di breve durata nel sito di iniezione.

Occasionali: a carico dell'organismo nel suo insieme: febbre (38,3°C o più alta).

Cutanei: rash, usualmente di modesta entità ma può essere generalizzato. Generalmente la febbre, il rash, o entrambi, appaiono tra il quinto e il dodicesimo giorno.

Rari: a carico dell'organismo nel suo insieme: reazioni localizzate di lieve entità, come eritema, indurimento e aumentata sensibilità al tatto; mal di gola, malessere.

Gastroenterici: parotite, nausea, vomito, diarrea.

Ematologici e del sistema linfatico: linfadenopatia regionale, trombocitopenia, porpora.

Reazioni di ipersensibilità: reazioni allergiche tipo pomfo e arrossamento nel punto di iniezione, anafilassi e reazioni di tipo anafilattoide, orticaria.

Muscoloscheletrici: artralgia e/o artrite, usualmente transitorie e raramente croniche (vedere oltre), mialgia.

Neurologici/psichiatrici: convulsioni febbrili nei bambini, crisi convulsive non associate a febbre, cefalea, capogiro, parestesie, polineurite, sindrome di Guillain-Barré, atassia.

Encefalite/encefalopatia sono state riportate circa una volta ogni tre milioni di dosi. In nessun caso è stato dimostrato che le reazioni erano state effettivamente causate dal vaccino. Il rischio che si verificano questi seri disordini neurologici, in seguito a somministrazione di vaccino vivo antimorbillo, rimane di molto inferiore al rischio di encefalite ed encefalopatia associato al morbillo naturale (un caso su duemila casi riportati).

Cutanei: eritema multiforme.

A carico degli organi di senso: forme di neurite ottica, comprese la neurite retrobulbare, la papillite e la retinite; paralisi oculare, otite media, sordità di origine nervosa, congiuntivite.

Urogenitali: orchite.

Sono stati segnalati casi di panencefalite sclerosante subacuta (SSPE) in bambini che non avevano una storia di morbillo naturale ma che avevano ricevuto il vaccino antimorbillo. Alcuni di questi casi possono essere derivati da un episodio di morbillo non diagnosticato nel primo anno di vita oppure è possibile che dipendano dalla vaccinazione antimorbillo. In base a una stima effettuata su tutto il territorio statunitense risulta che i casi di SSPE associati alla vaccinazione antimorbillo sono circa un caso per milione di dosi di vaccino somministrate. Questa cifra è assai inferiore a quella osservata con la malattia naturale: 6-22 casi di SSPE per milione di casi di morbillo. I risultati di uno studio retrospettivo casocontrollo, condotto dal

"Center for Disease Control" (Centro per il Controllo delle Malattie), suggeriscono che l'effetto globale del vaccino antimorbillo può essere visto in termini di protezione nei confronti della SSPE mediante la prevenzione del morbillo ed il più alto rischio di SSPE che questo comporta.

Si sono verificate reazioni locali - caratterizzate da marcato gonfiore, arrossamento e vescicolazioni nel punto di iniezione - e reazioni sistemiche, compresa una forma atipica di morbillo quando sono stati somministrati virus vaccinici vivi attenuati antimorbillo in soggetti che avevano precedentemente ricevuto il virus vaccinico ucciso antimorbillo. Nel corso delle sperimentazioni cliniche MMR II non è stato somministrato in queste condizioni. Raramente sono state riportate reazioni più gravi richiedenti il ricovero in ospedale, comprese febbre alta per un periodo di tempo protratto e reazioni locali estese. Raramente sono stati riportati casi di pannicolite dopo somministrazione di vaccino antimorbillo.

Artralgia e/o artrite (usualmente transitorie e raramente croniche) e polineurite sono caratteristiche della rosolia naturale e variano in frequenza e gravità con l'età e il sesso, essendo di maggior importanza nelle donne adulte e di minor importanza nei bambini prepuberi. L'artrite cronica è stata associata all'infezione naturale della rosolia e messa in relazione alla persistenza del virus e/o dell'antigene virale, isolati dai tessuti corporei. Solo raramente i soggetti vaccinati hanno sviluppato una sintomatologia articolare cronica.

Nei bambini le reazioni articolari in seguito a vaccinazione sono rare e generalmente di breve durata. Nelle donne l'incidenza dell'artrite e dell'artralgia è generalmente più alta di quella riscontrata nei bambini (bambini: 0-3%; donne: 12-20%), e le reazioni tendono ad essere più marcate e di maggior durata. I sintomi possono persistere per mesi o, più raramente, per anni.

Nelle ragazze adolescenti l'incidenza delle reazioni appare intermedia tra quella osservata nei bambini e quella osservata nelle donne adulte. Anche nelle donne di 35-45 anni queste reazioni sono generalmente ben tollerate e raramente interferiscono con le normali attività. Queste reazioni si verificano molto meno frequentemente dopo la rivaccinazione che dopo la vaccinazione iniziale.

Sovradosaggio

Non sono noti dati sul sovradosaggio.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Classificazione farmaco-terapeutica

Vaccino morbilloso, perotinco ed antirosolia, vivo attenuato (ATC: J07BD52).

Proprietà farmacodinamiche

Proprietà farmacocinetiche

MMR II (virus vaccinici vivi del morbillo, della parotite e della rosolia, MSD) è un vaccino a base di virus vivi per l'immunizzazione contro il morbillo, la parotite epidemica e la rosolia (morbillo tedesco). La via di somministrazione del vaccino ricostituito è intramuscolare o sottocutanea. Una volta ricostituito come indicato, la dose che viene iniettata è 0,5 ml,

contenente non meno dell'equivalente di 1000 TCID 50 (dose infettante mediana per colture di tessuti) di virus del morbillo, 5000 TCID 50 di virus della parotite e 1000 TCID 50 di virus della rosolia, secondo l'U.S. Reference. Ogni dose contiene circa 25 mcg di neomicina. Il prodotto non contiene conservanti. Sorbitolo e gelatina idrolizzata vengono aggiunti come stabilizzanti. Studi clinici su 279 bambini sieronegativi per tutti e tre i virus, di età compresa tra 11 mesi e 7 anni, hanno dimostrato che MMR II è altamente immunogenico e generalmente ben tollerato. In questi studi, una singola iniezione di vaccino ha indotto la produzione di anticorpi antimorbillo inibenti l'emoagglutinazione (IE) nel 95% dei casi, anticorpi neutralizzanti antiparotite nel 96% dei casi, e anticorpi antirosolia IE nel 99% dei soggetti non immuni. È stato dimostrato che, dopo la somministrazione di MMR II, i livelli anticorpali indotti dal vaccino persistono per almeno undici anni.

Dati preclinici di sicurezza

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Eccipienti

Flaconcino: diidrogenofosfato di sodio disidratato, idrogenofosfato di sodio disidratato, bicarbonato di sodio, milieu 199, milieu minimo di Eagle, neomicina, rosso di fenolo, albumina umana, sorbitolo, diidrogenofosfato di potassio, idrogenofosfato di potassio, gelatina idrolizzata, saccarosio, L-glutamato di sodio.

Siringa pre-riempita di solvente acqua sterile per preparazioni iniettabili 0,5 ml.

Incompatibilità

Nessuna.

Periodo di validità

24 mesi.

Speciali precauzioni per la conservazione

Durante la spedizione, il vaccino deve essere mantenuto a una temperatura di 10 °C o meno, per assicurarsi che non si verifichi perdita di efficacia. Prima della ricostituzione, conservare MMR II a 2-8 °C e al riparo dalla luce.

MMR II mantiene in sé una dose immunizzante pari ad almeno otto volte quella minima anche dopo 6 settimane a 22 °C o dopo 1 settimana a 37 °C.

Si sconsiglia di conservare il prodotto a temperature superiori a 2-8 °C poiché in questo caso è difficile tener conto dell'esatta temperatura alla quale è esposto il vaccino e della durata esatta delle esposizioni ripetute al di fuori della refrigerazione.

Natura e contenuto della confezione

1 flaconcino monodose di polvere + 1 siringa preriempita di solvente.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Avvertenza

Per la ricostituzione, usare soltanto il solvente fornito, poiché esso è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali che potrebbero inattivare il vaccino.

Ricostituzione

Iniettare tutto il solvente della siringa nel flaconcino contenente la polvere. Agitare bene. Tutto il vaccino così ricostituito va aspirato con la siringa e iniettato per via sottocutanea. I prodotti farmacologici per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione, per accertarsi dell'assenza di alterazioni nel contenuto e nella colorazione. Una volta ricostituito MMR II è di colore giallo chiaro. Dopo la ricostituzione si raccomanda di usare il vaccino appena possibile.

Proteggere sempre il vaccino dalla luce, poiché l'esposizione alla luce potrebbe inattivare il vaccino. Conservare il vaccino ricostituito nel flacone del vaccino, in un luogo buio, a 2-8 °C, e scartarlo se non viene usato entro 8 ore.

Titolare AIC e distributore in Italia:

AVENTIS PASTEUR MSD Snc
8, rue Jonas SALK, 69367 Lione (Francia)

Legale rappresentante per l'Italia:
AVENTIS PASTEUR MSD Spa
Via degli Aldobrandeschi, 15 - 00163 Roma

Produttore:
Merck Sharp & Dohme Divisione della Merck & Co., Inc., West Point,
Pennsylvania 19486 U.S.A.
(ultime operazioni di produzione e controllo)

AVENTIS PASTEUR SA
Campus Merieux, 1541 Avenue Marcel Merieux,
69280 Marcy l'Etoile (Francia)

NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026265013

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di ultimo rinnovo: 15.11.99.

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetta al D.P.R. 309/90.

Novembre 1999