1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution: Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Masern-Virus, Stamm Enders' Edmonston (lebend, attenuiert)[1]	mind. 1 x 10^3 $ZKID_{50}$*
Mumps-Virus, Stamm Jeryl-Lynn (Level B), (lebend, attenuiert)[1]	mind. 12,5 x 10^3 $ZKID_{50}$*
Röteln-Virus, Stamm Wistar RA 27/3 (lebend, attenuiert)[2]	mind. 1 x 10^3 $ZKID_{50}$*

* 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(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Dieser Impfstoff enthält 14,5 Milligramm Sorbitol pro Dosis. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Vor der Rekonstitution liegt das Pulver als hellgelber, kompakter kristalliner Pulverkuchen 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 Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art 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 Impfempfehlungen 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 Impfempfehlungen 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 einen Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, einschließlich Neomycin (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

Schwangerschaft: Darüber hinaus sollte nach der Impfung eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von einem Monat verhindert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Erkrankungen mit Fieber > 38,5 °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).

Schwere humorale oder zelluläre Immundefizienz (angeboren oder erworben), z. B. schwere kombinierte Immundefizienz, Agammaglobulinämie und AIDS oder symptomatische HIV-Infektion oder ein altersspezifischer CD4+-T-Lymphozyten-Anteil von < 25 % (bei Säuglingen im Alter < 12 Monate), < 20 % (bei Kindern im Alter 12 – 35 Monate), < 15 % (bei Kindern im Alter 36 – 59 Monate) (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

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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).

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
Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Formen der Immundefizienz in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Impfung die Risiken überwiegt (z. B. Patienten mit asymptomatischer HIV-Infektion, IgG-Subklassendefekten, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung und Erkrankungen, die mit einem Komplementdefekt einhergehen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Immunantwort, für die keine Kontraindikation zur Impfung besteht (siehe Abschnitt 4.3), ist die Immunantwort möglicherweise schwächer als bei immunkompetenten Patienten. Daher können einige dieser Patienten bei Kontakt mit Masern, Mumps oder Röteln erkranken, auch wenn sie geimpft sind. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Zeichen von Masern, Parotitis und Röteln überwacht werden.

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.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 Milligramm) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Kalium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 Milligramm) Kalium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei".

Sorbitol (E 420)
Dieses Arzneimittel enthält 14,5 Milligramm Sorbitol pro Dosis. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol- (oder Fructose-) haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Beeinflussung von Laborbefunden: siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die zeitgleiche 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, einschließlich 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, zeitgleich mit oder mindestens 4 bis 6 Wochen nach der Impfung mit M-M-RvaxPro durchgeführt werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen
M-M-RvaxPro kann gleichzeitig mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht werden.

Publizierte klinische Daten belegen, dass die frühere Formulierung des MMR-Impfstoffs von Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (nachfolgend MSD) zeitgleich 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.

Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem tetravalenten Masern-Mumps-Röteln- und Varizellen-Impfstoff und der früheren Formulierung des kombinierten MMR-Impfstoffs von MSD belegen, dass M-M-RvaxPro gleichzeitig mit einem 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.

Da M-M-RvaxPro jedoch ein ähnliches Nebenwirkungs- und Immunogenitätsprofil wie der frühere MMR-Impfstoff von MSD gezeigt hat, kann die Erfahrung mit diesem Impfstoff zugrunde gelegt werden.

M-M-RvaxPro und andere Virus-Lebendimpfstoffe sollten entweder gleichzeitig an unterschiedlichen Injektionsstellen oder im Abstand von einem Monat verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangere Frauen dürfen nicht mit M-M-RvaxPro geimpft werden.

Es wurden keine Studien über die Anwendung von M-M-RvaxPro bei Schwangeren durchgeführt.

Bei der Überprüfung von mehr als 3 500 empfänglichen Frauen, die ohne Kenntnis einer Frühschwangerschaft mit einem Röteln-Impfstoff geimpft wurden, wurden keine Fälle von angeborenem Röteln-Syndrom berichtet. Im Rahmen der anschließenden Überwachung nach Markteinführung wurde ein angeborenes Röteln-Syndrom im Zusammenhang mit einem Röteln-Impfstamm festgestellt, nachdem eine schwangere Frau versehentlich mit einem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff geimpft wurde.

Nach der Verabreichung von Masern- oder Mumps-Impfstoffen an schwangere Frauen wurden keine fetalen Schäden festgestellt.

Eine versehentliche Impfung von unwissentlich schwangeren Frauen mit Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfstoffen sollte kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch sein.

Nach der Impfung sollte eine Schwangerschaft über einen Zeitraum von 1 Monat verhindert werden. Frauen, die schwanger werden möchten, sollte empfohlen werden, die Schwangerschaft zu verschieben.

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 MSD.

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 MSD berichtet. Diese Nebenwirkungen sind ohne Berücksichtigung einer möglichen Kausalität oder der Häufigkeit ihres Auftretens in Abschnitt b aufgeführt. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird als „nicht bekannt" klassifiziert, sofern sie aufgrund der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden kann. 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 Auflistung 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])

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

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Regionale Lymphadenopathie, Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Anaphylaktoide Reaktionen, Anaphylaxie und assoziierte Symptome wie angioneurotisches Ödem, Gesichtsödem und periphere Ödeme	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	
Weinen	Gelegentlich
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, Pruritus, Purpura, Verhärtung der Haut, Stevens-Johnson-Syndrom, Hautgranulom (assoziiert mit dem durch den Impfstoff übertragenen Rötelnvirus)	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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, 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.

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

Bei stark immungeschwächten Patienten, die versehentlich einen Impfstoff mit Masern-Komponente erhielten, wurden Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis, Pneumonitis und Todesfälle als direkte Folge einer durch das Impfvirus ausgelösten disseminierten Masern-Infektion berichtet (siehe Abschnitt 4.3); durch das Impfvirus ausgelöste disseminierte Mumps- und Röteln-Infektion wurde ebenfalls berichtet.

Subakute sklerosierende Panenzephalitis

Es gibt keinen Beleg dafür, dass Masern-Impfstoffe subakute sklerosierende Panenzephalitis (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-Kontrollstudie, 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

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 MSD (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 MSD hoch immunogen und generell gut verträglich ist. In diesen Studien konnten nach Gabe einer Einzeldosis bei 95 % der empfänglichen Probanden hämagglutinationshemmende (HI) Antikörper gegen Masern, 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 MSD 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.

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 MSD – 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 mI.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]

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 MSD 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 postvakzinale 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 MSD 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.

Gleichzeitige Verabreichung

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll V114-029) wurden 1 720 gesunde Säuglinge randomisiert, um entweder Vaxneuvance (ein 15-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff [PCV]) oder einen 13-valenten PCV zu erhalten. Die Säuglinge erhielten zudem Standardimpfungen für Kinder, darunter M-M-RvaxPro, welches im Alter von 12 bis 15 Monaten gleichzeitig mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht wurde.

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 (E 420)
Natriumphosphat (NaH_2PO_4/Na_2HPO_4)
Kaliumphosphat (KH_2PO_4/K_2HPO_4)
Sucrose
Hydrolysierte Gelatine
Medium 199 mit Hanks' Salzen
Minimum Essential Medium, Eagle (MEM)
Natriumglutamat
Neomycin
Phenolrot
Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$)

Salzsäure (HCl) (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (NaOH) (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.
Die Durchstechflasche mit Pulver im Umkarton aufbewahren, um es vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

M-M-RvaxPro mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) in Packungsgrößen zu 1 x 1, 5 x 1 und 10 x 1 Dosis.

M-M-RvaxPro mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butyl-Kautschuk) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Kolbenstopfen (Bromo- oder Chlorobutyl-Kautschuk) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien-Kautschuk).

Packungsgrößen zu 1 x 1, 10 x 1 und 20 x 1 Dosis in einer Fertigspritze, entweder ohne Nadeln, mit 1 separaten Nadel oder mit 2 separaten Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist das Impfstoffpulver ein hellgelber, kompakter, kristalliner Pulverkuchen. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Nach vollständiger Rekonstitution ist der Impfstoff eine klare, gelbe Flüssigkeit.

Zur Rekonstitution des Impfstoffs muss das beigepackte Lösungsmittel verwendet werden.

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

Eine Nadel ist zur Rekonstitution zu verwenden und eine weitere, neue Nadel zur Injektion.

Anleitung zur Rekonstitution

M-M-RvaxPro mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Durchstechflasche:

Der gesamte Inhalt der mit Lösungsmittel gefüllten Durchstechflasche wird in eine Spritze aufgezogen, die für die Rekonstitution und die Injektion verwendet wird. Der gesamte Inhalt der Spritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

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 Aussehen abweicht.

Es wird empfohlen, den Impfstoff umgehend nach der Rekonstitution zu verabreichen, um einen möglichen Wirkverlust zu reduzieren, oder innerhalb von 8 Stunden, falls er im Kühlschrank gelagert wurde.

Den rekonstituierten Impfstoff nicht einfrieren.

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Nadel gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

M-M-RvaxPro mit Lösungsmittel zur Rekonstitution in einer Fertigspritze:

Um die Nadel aufzuschrauben, wird sie fest auf die Spritze aufgesetzt und durch Drehen gesichert.

Der gesamte Inhalt der mit Lösungsmittel gefüllten Fertigspritze wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver injiziert. Die Durchstechflasche wird vorsichtig geschwenkt, um den Inhalt vollständig aufzulösen.

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 Aussehen abweicht.

Es wird empfohlen, den Impfstoff umgehend nach der Rekonstitution zu verabreichen, um einen möglichen Wirkverlust zu reduzieren, oder innerhalb von 8 Stunden, falls er im Kühlschrank gelagert wurde.

Den rekonstituierten Impfstoff nicht einfrieren.

Die gesamte Menge des rekonstituierten Impfstoffs wird aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen, die Nadel gewechselt und das gesamte Volumen subkutan oder intramuskulär injiziert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/337/001
EU/1/06/337/002
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
EU/1/06/337/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Mai 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen- Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

RCN: 000027875-DE
FACH-9000249-0011