

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 1 doza, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 5 doza, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 10 doza, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadržava:

virus morbila<sup>1</sup>, soj Edmonston-Zagreb (živi, atenuirani).....ne manje od 1000 CCID<sub>50</sub><sup>2</sup>

virus rubele<sup>1</sup>, soj RA 27/3 (živi, atenuirani)..... ne manje od 1000 CCID<sub>50</sub><sup>2</sup>

<sup>1</sup> umnožen na ljudskim diploidnim (MRC-5) stanicama

<sup>2</sup> Cell Culture Infective Dose 50% (statistički određena količina virusa za koju se smatra da će inficirati 50% stanične kulture)

Pomoćne tvari:

Cjepivo sadrži sorbitol (E420) (vidjeti dio 4.4.):

- u jednodoznom spremniku 25 mg/dozi

- u petodoznom spremniku 5 mg/dozi

- u desetdoznom spremniku 2,5 mg/dozi

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

Ovo cjepivo je dostupno u jednodoznom i višedoznom spremniku (vidjeti dio 6.5.).

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju.

Prije rekonstitucije, prašak je kompaktni kolačić bijele do svijetložute boje, a otapalo je bistra i bezbojna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Cjepivo potiče aktivnu zaštitu od morbila i rubele.

Indicirano je za primjenu od 12 mjeseci života nadalje.

U izuzetnim situacijama, kada je rizik oboljenja od morbila i rubele i smrtnost od morbila velik (epidemije), cjepivo se može primijeniti i u dobi od 6-12 mjeseci kada imunološki odgovor neće biti zadovoljavajući zbog moguće interferencije s majčinim protutijelima. U tim slučajevima, Svjetska zdravstvena organizacija preporuča docjepljivanje nakon

navršenih 15-18 mjeseci života. Cijepe se i osobe s anamnestičkim podacima o preboljelim morbilima i rubele.

Prema programu obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj, djeca se protiv morbila i rubele cijepuju kombiniranim cjepivom protiv morbila, rubele i parotitisa s navršenih 12 mjeseci života nadalje, a docjepljuju u prvom razredu osnovne škole.

Cijepljenje se može preporučiti prijemčivim adolescentima i odraslim osobama koje će biti izložene zarazi virusom morbila i virusom rubele (epidemije, endemska područja).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, cijepljenje protiv ospica u svrhu zaštite visoko rizičnih osoba tijekom epidemije, u roku od 2 dana od izloženosti može izmijeniti klinički tijek ospica te može čak i spriječiti simptome.

Za osobe koje se ne smiju cijepiti, sličan koristan učinak može imati i primjena imunoglobulina protiv ospica u roku od 3-5 dana od izloženosti. Nema podataka da cijepljenje osoba nedavno izloženih divljem virusu rubele, pruža zaštitu od obolijevanja.

Glavni cilj cijepljenja protiv rubele jest prevencija kongenitalne infekcije virusom rubele, uključujući sindrom kongenitalne (prirodne) rubele (aktivna zarazna bolest novorođenčeta, kao posljedica infekcije trudnice virusom rubele).

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Jedna doza cjepiva je 0,5 ml rekonstituiranog cjepiva.

Rekonstituirano cjepivo je bistra tekućina svijetložute do svijetloružičaste boje.

### Način primjene

Cjepivo se primjenjuje **potkožno** u nadlakticu, u područje deltoidnog mišića, a mlađoj djeci u natkoljenu, anterolateralno.

Prije cijepljenja, cjepivo treba zagrijati na temperaturu tijela (držanjem u šaci).

Treba pričekati da alkohol ili drugo dezinfekcijsko sredstvo ishlape s kože prije primjene, jer mogu inaktivirati atenuirane viruse u cjepivu.

Za upute za uporabu vidjeti dio 6.6.

**Cjepivo se ne smije primijeniti u krvnu žilu!**

## 4.3. Kontraindikacije

Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod ne smije se primijeniti kod osoba s poznatom preosjetljivošću na bilo koji sastojak cjepiva (oprez pri preosjetljivosti na želatinu i neomicin (vidjeti dio 2., 4.4 i 6.1), kao ni kod osoba s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, zbog sadržaja sorbitola.

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje Cjepivom protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod treba odgoditi u osoba koje boluju od teške akutne bolesti s febrilitetom.

Trudnoća (vidjeti također dio 4.6).

Imunodeficijencija ili imunosupresija: primarna (urođena) i sekundarna (uzrokovana malignom ili infektivnom bolešću (uključujući HIV) ili primjenom lijekova poput antimetabolika, visokih doza kortikosteroida, alkilirajućih spojeva i zračenja).

Imunoglobulin se ne smije primijeniti istodobno s Cjepivom protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod (vidjeti također dio 4.5).

Tuberkulinsko testiranje (Mantouxov test) (vidjeti također dio 4.5).

Terapija niskim dozama kortikosteroidnih preparata (doza manja od 2 mg/kg/dan, svaki drugi dan, topikalno ili u obliku aerosola) te imunosupresivna terapija prekinuta prije 3 mjeseca nisu kontraindikacija za cijepljenje.

Bolesti kao proljev, upala srednjeg uha, blage infekcije gornjeg respiratornog trakta (antibiotska terapija u tijeku ili razdoblje oporavka od neke bolesti) te asimptomatska HIV infekcija nisu kontraindikacije za primjenu cjepiva.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali primiti ovo cjepivo.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, iz preventivnih razloga potrebno je osigurati odgovarajući medicinski nadzor i liječenje zbog rijetkih slučajeva anafilaksije nakon primjene cjepiva.

Pod povećanim rizikom od nastupa anafilaksije ili anafilaktoidne reakcije su odrasli i adolescenti s alergijskom dijatezom u osobnoj anamnezi. Njih se preporučuje oprezno promatrati nakon cijepljenja kako bi se na vrijeme uočili rani znakovi tih reakcija.

Potrebno je pažljivo nadzirati eventualnu pojavu nuspojava u djece kod koje je povećana opasnost od zaraznih bolesti. To su djeca koja imaju astmu, cističnu fibrozu, celijakiju, kroničnu bolest pluća, kongenitalnu srčanu bolest, Downov sindrom, stabilna neurološka stanja, malnutriciju, kao i nedonoščad bez obzira na stupanj nedonošenosti.

Djeci sa imunom trombocitopeničkom purpurom (ITP) u povijesti bolesti ili djeci koja razviju ITP unutar 6 tjedana nakon primjene prve doze kombiniranog cjepiva protiv morbila, rubele i parotitisa (MRP), ili njegovih pojedinih komponenti, potrebno je ispitati serološki status u vrijeme predviđeno programom za cijepljenje drugom dozom. Ukoliko imaju zaštitna protutijela, docijepljivanje nije potrebno. U slučaju odsutnosti zaštitnih protutijela, preporučuje se cijepljenje drugom dozom cjepiva.

Osobe s trombocitopenijom mogu razviti teži oblik trombocitopenije nakon cijepljenja.

Osobe kod kojih se pojavila trombocitopenija kao nuspojava nakon prve doze cjepiva protiv morbila i rubele, mogu razviti trombocitopeniju nakon ponovljene doze. U takvim slučajevima je potrebno ispitati serološki status radi donošenja odluke o potrebi docijepljivanja i pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o horizontalnom prijenosu cjepnog soja morbila Edmonston-Zagreb i cjepnog soja rubele RA 27/3 na bliske kontakte.

Kao i nakon primjene bilo kojeg cjepiva, zaštitni imunološki odgovor možda neće biti izazvan u svih cijepljenih sa Cjepivom protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Primjena s drugim cjepivima*

Cjepivo se može primjenjivati istodobno s drugim pedijatrijskim cjepivima, ali na različitim anatomskim mjestima.

Između primjene dvaju živih virusnih cjepiva, ukoliko nisu primijenjena istovremeno, mora proći najmanje mjesec dana.

Izuzetak ovom pravilu je oralno cjepivo protiv poliomijelitisa (OPV) koje se može dati u bilo koje vrijeme prije ili poslije cjepiva protiv morbila i rubele, bez međusobnog utjecaja na imuni odgovor.

Jednaka zaštita protiv morbila i rubele postiže se jednokomponentnim ili kombiniranim cjepivima poput cjepiva protiv morbila i rubele ili cjepiva protiv morbila, rubele i parotitisa. Imunogenost i reaktogenost pojedinih komponenti je slična kad se cjepivo protiv morbila i rubele primijeni kao jedino cjepivo ili istovremeno, ali na različitim anatomskim mjestima, s drugim cjepivima kao što su: cjepivo protiv difterije, tetanusa, pertussis-a, Haemophilusa influenzae tip b, poliomijelitisa (oralno [OPV] ili inaktivirano), varičele, hepatitisa B ili peterovalentno cjepivo protiv pneumokoka.

Prema dostupnim podacima, cjepivo protiv morbila i rubele može se također primijeniti istovremeno, ali na različitim mjestima, s cjepivom protiv žute groznice ili Japanskog encefalitisa. Ipak, zbog uočenog smanjenog imunološkog odgovora na cjepivo protiv morbila i rubele potiču se daljnja istraživanja o mogućem utjecaju istovremene primjene cjepiva protiv žute groznice ili cjepiva protiv Japanskog encefalitisa na učinkovitost cjepiva protiv morbila i rubele, a u programima imunizacije izbjegavanje istovremene primjene.

Primjena imunoglobulina istodobno s Cjepivom protiv morbila i rubele može utjecati na očekivani imunološki odgovor. Cijepljenje stoga treba odgoditi za najmanje tri mjeseca nakon transfuzije krvi, plazme ili terapije imunoglobulinima te za šest mjeseci nakon eksangvinotransfuzije. Također se imunoglobulin ne smije primjenjivati tijekom jednog mjeseca nakon cijepljenja.

Tuberkulinsko testiranje (Mantouxov test) treba izvesti prije cijepljenja, istovremeno ili 6 tjedana nakon cijepljenja protiv morbila i rubele jer cjepivo može izazvati prolaznu inhibiciju stanične imunosti.

Vidjeti također dio 4.3.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Cjepivo je kontraindicirano tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Zbog nazočnosti virusa u organizmu, nakon cijepljenja cjepivom protiv morbila i rubele ili cjepivom protiv morbila, rubele i parotitisa, žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom 3 mjeseca nakon cijepljenja.

Nije poznato da li se cjepni soj virusa morbila i virusa rubele izlučuje u majčinu mlijeku. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nije značajno.

#### **4.8. Nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod može izazvati nuspojave.

Ne postoje kliničke studije prema kojima bi mogla biti izražena učestalost nuspojava za ovo cjepivo.

Također, niti iz postmarketinškog praćenja nuspojava ne može se izračunati učestalost nuspojava iz vrlo malog broja prijava.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), nuspojave nakon cijepljenja protiv morbila i rubele uglavnom su blage i prolazne osobito u djece:

Učestalost nuspojava: vrlo često  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ); manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ), rijetko  $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ), vrlo rijetko  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )

### Nuspojave na komponentu morbila

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

- 24 sata nakon primjene može se pojaviti vrućica do 38,5 °C
- oko 7 do 12 dana nakon cijepljenja u najviše 5% cijepljenih može se pojaviti vrućica od najmanje 39,4 °C u trajanju od 1-2 dana. Vrućica povremeno može izazvati grčeve (oko 1/3000 cijepljenih).
- blaga bol i osjetljivost na mjestu primjene cjepiva (oteknuće i crvenilo) mogu se pojaviti u roku od 24 sata nakon primjene.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

- lokalno povećanje limfnih čvorova
- trombocitopenička purpura (poremećaj u zgrušavanju krvi) (oko 1/30000 cijepljenih)

#### *Poremećaji imunološkog sustava:*

- alergijske reakcije

Nakon cijepljenja mogu se javiti alergijske reakcije na neomicin, onečišćenje iz proizvodnog postupka i pomoćne tvari, stabilizatore, želatinu ili sorbitol.

Anafilaktičke reakcije su rijetke i javljaju se u 1/100 000 primijenjenih doza cjepiva.

S izuzetkom anafilaktičke reakcije, nuspojave su manje vjerojatne nakon cijepljenja drugom dozom cjepiva s komponentom morbila.

#### *Poremećaji živčanog sustava:*

- encefalitis i encefalopatija navode se u svezi s primjenom atenuiranih cjepiva protiv morbila različitih sojeva i proizvođača, kao i različite komplikacije u svezi sa središnjim živčanim sustavom.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

- pojava osipa (obično između 7. i 12.-tog dana nakon cijepljenja, u trajanju od 2 dana u oko 2% cijepljenih).

### Nuspojave na komponentu rubele

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:*

- vrućica ispod 38,5 °C, često,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$
- crvenilo, induracija (otvrdnuće), bol na mjestu uboda, često,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava:*

- lokalno povećanje limfnih čvorova (vrata, pazuha ili prepona), često,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$
- trombocitopenija, vrlo rijetko,  $< 1/10000$  ( $1/3000$  kod oboljelih od rubele)

*Poremećaji imunološkog sustava:*

- alergijske reakcije

Nakon cijepljenja mogu se javiti alergijske reakcije na neomicin, onečišćenje iz proizvodnog postupka i pomoćne tvari, stabilizatore, želatinu ili sorbitol.

Anafilaktičke reakcije su rijetke i javljaju se u  $1/100\ 000$  primijenjenih doza cjepiva.

*Psihijatrijski poremećaji:*

- uznemirenost, zbunjenost, vrlo rijetko,  $< 1/10000$

*Poremećaji živčanog sustava:*

- razdražljivost, parestezija, manje često,  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$
- upalne promjene leđne moždine, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- prolazna bol uzduž živaca, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- oštećenje više perifernih živaca, osobito na krajnjim dijelovima ekstremiteta, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- žarenje, trnci, obamrlost prstiju te otežana fina motorika ruku, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- glavobolja, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- osjećaj trnjenja i mravinjanja na licu, vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- sužavanje zjenice, smanjivanje očne jabučice, spuštenu kapak, nedostatak znojenja na jednoj strani lica (Hornerov sindrom), vrlo rijetko,  $< 1/10000$
- malaksalost, vrlo rijetko,  $< 1/10000$

*Poremećaji oka:*

- bol i osjetljivost očiju, vrlo rijetko  $< 1/10000$

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:*

- curenje iz nosa, grlobolja, vrlo rijetko  $< 1/10000$

*Poremećaji probavnog sustava:*

- povraćanje, vrlo rijetko  $< 1/10000$

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

- osip, crvenilo i svrbež kože, manje često,  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:*

- artralgiya (u odraslih žena), vrlo često,  $\geq 1/10$  (7-21 dan nakon cijepljenja u trajanju od nekoliko dana do dva tjedna)
- artralgiya (u odraslih muškaraca i djece), često,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$
- mialgiya, manje često,  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$
- mišićno-koštana ukočenost, slabost u ekstremitetima, vrlo rijetko,  $< 1/10000$

Kao i kod cjepiva protiv morbila i rubele, nuspojave nakon primjene kombiniranog cjepiva protiv morbila, rubele i parotitisa (MRP) i kombiniranog cjepiva protiv morbila, parotitisa, rubele i varičele (MMRV) uglavnom su blage i prolazne, iako je pojava febrilnih konvulzija koje se javljaju od 7. do 10. dana nakon primjene prve doze cjepiva u djece cijepljene s MMRV veća, nego u djece istovremeno cijepljene kombiniranim MRP cjepivom i monovalentnim cjepivom protiv vodenih kozica.

Opsežna istraživanja u različitim zemljama pokazuju da ne postoji povećan rizik od trajnih neuroloških posljedica te da nema dokaza za pojavu povećanog rizika od sindroma Guillain-Barré nakon primjene cjepiva koja sadržavaju komponentu morbila.

Također nema znanstvenih dokaza koji ukazuju da cijepljenje cjepivom protiv morbila i rubele može biti faktor rizika za upalne bolesti crijeva ili autizam.

#### 4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska skupina/podskupina: Virusna cjepiva/Cjepivo protiv morbila i rubele:  
ATK oznaka: J07BD53

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

##### *Mehanizam djelovanja*

Živi, atenuirani virus morbila, soj Edmonston-Zagreb (rod *Morbillivirus*, porodica *Paramyxoviridae*) građen je od jednolančane, negativne RNA, obavijene proteinskom kapsidom (nukleokapsida, uz koju se veže enzimsku aktivnost RNA transkriptaze) i lipidne ovojnice s glikoproteinskim izdancima H i F, nosiocima bioloških osobina virusa - hemaglutinacije (H) te hemolize i stapanja stanica (fuzija) (F).

Živi, atenuirani virus rubele, soj RA 27/3 (rod *Rubivirus*, porodica *Togaviridae*) građen je od jednolančane, pozitivne (infektivne) RNA, obavijene proteinskom kapsidom i dvostruke lipopolisaharidne ovojnice s glikoproteinskim izdancima, nosiocima bioloških osobina virusa - hemaglutinacije (H) i hemolize.

Nakon cijepljenja atenuirani virus morbila i rubele izaziva humoralni i stanični imuni odgovor koji se može usporediti s onim kod prirodne infekcije, iako je titar protutijela postignut cijepljenjem protiv virusa morbila obično niži. Također je nađena prosječno niža koncentracija pasivno stečenih antitijela kod djece čije su majke cijepljene u usporedbi s djecom čije su majke prirodno prokužene.

Za sprječavanje infekcije virusom morbila i rubele, potrebna su cirkulirajuća neutralizacijska antitijela protiv antigena H i F, dok je stanično posredovana imunost potrebna za eliminaciju virusa nakon infekcije.

##### *Farmakodinamički učinak*

Nakon cijepljenja u krvi se pojavljuju prolazna, na virus morbila i rubele specifična antitijela (imunoglobulini): IgM, a IgA antitijela se pojavljuju u mukoznom sekretu; IgG antitijela pojavljuju se kasnije i ostaju u krvi godinama. Cijepljenje također inducira, specifične na virus, CD4+ i CD8+ T limfocite.

Nazočnost IgM antitijela općenito je dokaz primarnog kontakta s virusom morbila i rubele. Koncentracija IgG antitijela u serumu maksimalna je otprilike 4 tjedna nakon kontakta s

virusom morbila, a 6-8 tjedana s virusom rubele, a nakon toga se postupno smanjuje. Kada se razina antitijela protiv virusa morbila i rubele u serumu znatno smanji, ponovno izlaganje virusu (divljem ili cjepnom soju) stimulirat će imunokompetentne stanice s pamćenjem koje će ponovo pokrenuti specifičnu reakciju.

Anamnestička, sekundarna imunoreakcija obilježena je vrlo brzim porastom IgG antitijela čija je koncentracija maksimalna nakon otprilike 12 dana.

U ljudi s već postojećim antitijelima, revakcinacija možda neće rezultirati dovoljnom replikacijom virusa i povećanjem koncentracije antitijela.

### ***Klinička djelotvornost i sigurnost primjene***

Učinak masovne imunizacije u svijetu na incidenciju morbila i rubele je dobro dokumentiran i brojna klinička ispitivanja potvrđuju djelotvornost i sigurnu primjenu cjepiva.

Antitijela na H i F antigene doprinose neutralizaciji virusa i najbolji su pokazatelj zaštite protiv infekcije virusom morbila i rubele. Pri određivanju imunosti protiv morbila i rubele najznačajnija su IgG antitijela protiv hemaglutinina (H). Nakon cijepljenja, dugoročno prisustvo neutralizirajućih antitijela protiv ospica (26-33 god.) i rubele (10-21 god.,  $\geq 95\%$ ) te dugotrajna zaštita od virusa morbila i rubele potvrđena je od strane nekoliko istraživača. Stanična imunost je značajna pri oporavku i vjerojatno u prevenciji od morbila i rubele. Dostatna stimulacija stanične imunosti preduvjet je za doživotnu zaštitu.

Iako koncentracija antitijela inducirana cjepivom pada tijekom vremena i može postati nemjerljiva, postoji imunološka memorija i nakon izlaganja virusu morbila i rubele, većina ljudi koja je bila cijepljena proizvest će zaštitni imuni odgovor.

Iako je rijetka pojava reinfekcije (značajan porast koncentracije antitijela u osoba sa prethodno postojećim antitijelima), vjerojatnost rizika od kongenitalne infekcije u slučaju reinfekcije u prvih 12 tjedna trudnoće u prethodno cijepljenih žena, smatra se niskom.

Međutim, nije poznato da li će jedna doza cjepiva protiv morbila i rubele bez prirodnog, dodatnog, izlaganja divljem virusu, rezultirati doživotnom zaštitom.

Studije mjerenja IgG aviditeta za razlikovanje primarnog neuspjeha cijepljenja od sekundarnog, pokazuju da se neuspjesi sekundarnog cijepljenja mogu povremeno pojaviti.

S druge strane brojne studije o izbijanju epidemije ospica u školskim ustanovama, kao i studije iz zemalja ili izoliranih otočića u kojima ponovno izbijaju epidemije, ne dovode u vezu pad imuniteta kao važan čimbenik rizika.

Kao i divlji soj virusa morbila, atenuirani virus morbila u cjepivu, ispoljava istovremeno poticajni i suzbijajući učinak na stanično posredovani imuni odgovor. Međutim, ovaj suzbijajući učinak nakon cijepljenja traje samo nekoliko tjedana i smatra se bezopasnim.

### **Dječja populacija**

Cijepljenje dojenčadi prije ili u dobi od 6 mjeseci često ne uspijeva izazvati serokonverziju kako zbog nezrelosti imunološkog sustava tako i zbog prisutnosti neutralizirajućih antitijela majke. Ovisno o titru pasivno stečenih majčinskih protutijela, dojenčad je obično zaštićena od morbila i rubele tijekom 6-9 mjeseci. Visoka infektivna doza ponekad može prevladati zaštitu pasivno stečenim majčinim protutijelima. Infekcija ospicama je također uočena kod novorođenčadi čije su majke izbjegle prirodnu infekciju ili nikad nisu bile cijepljene protiv ospica.

Na temelju rezultata velikog broja studija iz cijelog svijeta medijan udjela djece u koje je postignuta serokonverzija nakon primjene 1 doze cjepiva protiv morbila u dobi od 8-9 mjeseci iznosio je 89,6% (interkvartalni raspon 82-95%).

Medijan udjela serokonverzije u cijepljene djece protiv morbila starosti 11-12 mjeseci iznosio je 99% (interkvartalni raspon 93-100%).

Sva odobrena cjepiva protiv rubele induciraju nakon jedne doze stopu serokonverzije od 95% ili više. Cijepljenjem sojem RA 27/3 postiže se titar antitijela kao nakon prirodne infekcije. U kliničkim ispitivanjima, 95-100% prijemčivih osoba u dobi od 12 mjeseci i više, razvili su antitijela nakon jedne doze cjepiva. Do 5% svih cijepljenih ne razvije serokonverziju, djelomice uslijed istodobne infekcije ili kod mlađe djece zbog prisutnosti majčinih antitijela; većina od njih razvije zaštitna antitijela nakon revakcinacije.

Razvoj antitijela visokog aviditeta je ključan za razvoj zaštitne imunosti na virus morbila i rubele.

Aviditet antitijela na virus morbila i rubele općenito je niži u djece cijepljene u dobi od 6 mjeseci ili 9 mjeseci u usporedbi s onim u djece cijepljene u dobi od 12 mjeseci.

Studije revakcinacije u djece koja nisu uspjela razviti imunitet na prvu dozu cjepiva protiv morbila pokazuju da gotovo sva razvijaju imunitet nakon druge doze (srednja vrijednost, 97%; interkvartalni raspon 87-100%).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Evaluacija farmakokinetičkih parametara ne zahtijeva se za cjepiva.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Konvencionalna neklinička ispitivanja nisu rađena.

Procjena rizika za okoliš, vidjeti dio 6.6.

# **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1. Popis pomoćnih tvari**

### Prašak:

sorbitol (E420)

želatina

maltoza hidrat

laktalbumin hidrolizat

argininklorid

alanin

minimalna osnovna podloga (MEM) s Hanksovim solima

natrijev hidrogenkarbonat

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

### Otapalo:

sterilizirana voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije jednodoznog spremnika, cjepivo se mora odmah primijeniti.

Nakon rekonstitucije višedoznog spremnika, cjepivo se mora primijeniti unutar 8 sati uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićeno od svjetlosti i pridržavanja pravila aseptičkog rukovanja.

Stabilnost u uporabi utvrđena je za 8 sati pri 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, cjepivo se mora odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, za vrijeme od rekonstitucije cjepiva i uvjete prije uporabe, odgovornost snosi korisnik i ne smije biti duže od 8 sati, zaštićeno od svjetlosti, pri 2 °C do 8 °C.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu i ampulu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog cjepiva, vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

#### **Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 1 doza**

Prašak (1 doza) u smeđoj bočici (staklo tip I) sa čepom (bromobutilna guma) i aluminijsko-plastičnom (polipropilen) flip-off kapičom.

0,5 ml otapala u bezbojnoj ampuli (staklo tip I).

#### Veličina pakovanja:

Kutija s 1 bočicom i 1 ampulom

Kutija s 50 bočica i kutija s 50 ampula

#### **Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 5 doza**

Prašak (5 doza) u smeđoj bočici (staklo tip I) sa čepom (brombutilna guma) i aluminijsko-plastičnom (polipropilen) flip-off kapičom.

2,5 ml otapala u bezbojnoj ampuli (staklo tip I).

#### Veličina pakovanja:

Kutija s 50 bočica i kutija s 50 ampula.

#### **Cjepivo protiv morbila i rubele, živo, Imunološki zavod, 10 doza**

Prašak (10 doza) u smeđoj bočici (staklo tip I) sa čepom (brombutilna guma) i aluminijsko-plastičnom (polipropilen) flip-off kapičom.

5,0 ml otapala u bezbojnoj ampuli (staklo tip I).

#### Veličina pakovanja:

Kutija s 50 bočica i kutija s 50 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## 6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Za rekonstituciju praška potrebno je koristiti priloženo otapalo.

Otapalo je bistra i bezbojna tekućina.

Prije rekonstitucije, prašak je kompaktni kolačić bijele do svijetložute boje.

Rekonstituirano cjepivo je bistra tekućina svijetložute do svijetloružičaste boje.

Cjepivo se ne smije koristiti u slučaju da izgled praška, otapala i/ili rekonstituiranog cjepiva odstupa od gore navedenog ili se primijeti prisutnost čestica.

Ne smije se cijepiti istom iglom kojom se cjepivo vadilo iz bočice.

Radi sprečavanja prijenosa infekcije prilikom cijepljenja, nužno je za svakog pojedinca koristiti nove sterilne igle i štrcaljke.

Kod višedoznog cjepiva, za svaku se dozu (0,5 ml) mora upotrijebiti nova sterilna igla i štrcaljka.

### Upute za rekonstituciju cjepiva

Neposredno prije primjene prašak treba rekonstituirati.

Sterilnom iglom i štrcaljkom navuče se određena količina priloženog otapala i uštrca u bočicu s praškom.

Za rekonstituciju praška u **jednodoznom spremniku** koristi se cijeli volumen (0,5 ml) priloženog otapala.

Za rekonstituciju praška u **petodoznom spremniku** koristi se cijeli volumen (2,5 ml) priloženog otapala.

Za rekonstituciju praška u **desetdoznom spremniku** koristi se cijeli volumen (5,0 ml) priloženog otapala.

Blago tresti bočicu, kako bi se izbjeglo stvaranje pjene, do potpunog otapanja praška pri čemu nastaje jednolična bistra tekućina svijetložute do svijetloružičaste boje.

Prije injiciranja, cjepivo treba zagrijati na temperaturu tijela (držanjem u šaci), prebrisati predviđeno mjesto injiciranja dezinficijensom te pričekati da dezinficijens ishlapi s kože, jer u kontaktu sa cjepivom može inaktivirati atenuirane viruse u cjepivu.

Prilikom rekonstitucije višedoznog cjepiva, potrebno je na bočicu upisati datum i vrijeme rekonstitucije te slijediti navedeno:

- cjepivo se mora primijeniti unutar 8 sati od rekonstitucije uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićeno od svjetlosti,
- pridržavati se pravila aseptičkog rukovanja,
- skinuti plastiku s aluminijskih kapica, a aluminijske kapice ostaviti,
- prije uzimanja svake doze cjepivo treba laganim rotiranjem protresti i mjesto uboda na čepu bočice obrisati 70% etilnim alkoholom te pričekati 30 sekundi da se čep osuši,
- izbjegavati ponovno ubadanje igle u istu rupu na čepu,
- doze uzimati iglom dužine 2,5 cm i štrcaljkom od 1 ml,
- nakon uzimanja doze cjepivo odmah pohraniti u hladnjak (2°C - 8°C),
- ne ostavljati iglu u čepu bočice nakon izvlačenja cjepiva zbog mogućnosti zagađenja cjepiva.

Sav neiskorišten lijek i otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

**7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Imunološki zavod  
Rockefellerova 2  
10000 Zagreb  
Tel.: 01 6414 100  
Fax.:01 6414 103  
E-mail: [ured@imz.hr](mailto:ured@imz.hr)

**8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pakovanje od 1 ili 50 bočica s 1 dozom: UP/I-530-09/11-02/648  
Pakovanje od 50 bočica s 5 doza: UP/I-530-09/12-02/48  
Pakovanje od 50 bočica s 10 doza: UP/I-530-09/11-02/649

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET / DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pakovanje od 1 ili 50 bočica s 1 dozom: 01.09.1993./17.12.2012.  
Pakovanje od 50 bočica s 5 doza: 21.05.2007./17.12.2012.  
Pakovanje od 50 bočica s 10 doza: 02.09.1998./17.12.2012.

**10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Srpanj, 2016.