

M-M-R[®] II

vacina sarampo, caxumba, rubéola

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liófilo injetável

Cada dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém não menos que:

vírus de sarampo 1.000 CCID₅₀^{*}, vírus de caxumba 5.000 CCID₅₀^{*} e vírus de rubéola 1.000 CCID₅₀^{*}

*CCID₅₀ = dose 50% infectante em cultura de célula



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

M-M-R® II vacina sarampo, caxumba, rubéola

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 frasco-ampola de pó líófilo injetável para dose única acompanhado de 1 frasco-ampola de diluente para reconstituição.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 12 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém não menos que:

vírus de sarampo	1.000 CCID ₅₀ *
vírus de caxumba	5.000 CCID ₅₀ *
vírus de rubéola	1.000 CCID ₅₀ *

*CCID₅₀ = dose 50% infectante em cultura de célula.

Excipientes: sorbitol, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, bicarbonato de sódio, sacarose, vermelho de fenol, gelatina hidrolisada, albumina humana (recombinante), soro fetal bovino (< 1 ppm), fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, levoglutamato de sódio monoidratado, outros ingredientes de meios de cultura e neomicina (aproximadamente 25 mcg). O produto não contém conservantes.

Diluyente: água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

M-M-R® II é indicada para imunização simultânea contra sarampo, caxumba e rubéola em indivíduos a partir de 12 meses de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo conduzido em crianças com 6 meses e 15 meses de idade nascidas de mães imunizadas com a vacina demonstrou que, após a administração da vacina sarampo (atenuada), 74% das crianças com 6 meses desenvolveram títulos detectáveis de anticorpos neutralizantes (NT) enquanto 100% das crianças com 15 meses desenvolveram NT. Essa taxa de soroconversão é maior que a relatada anteriormente em crianças com 6 meses de idade cujas mães estavam imunizadas naturalmente e foram testadas por ensaio de inibição da hemaglutinação (IH). Quando essas crianças com 6 meses de mães imunizadas foram revacinadas aos 15 meses, desenvolveram títulos de anticorpos equivalentes aos de crianças primovacinaadas aos 15 meses. A menor taxa de soroconversão aos 6 meses tem duas explicações possíveis: 1) em razão da limitação do nível de detecção dos ensaios (NT e imunoenensaio enzimático [EIA]), a presença de traços de anticorpos maternos indetectáveis pode interferir na soroconversão de lactentes; ou 2) o sistema imunológico aos 6 meses nem sempre é capaz de produzir resposta à vacina sarampo, conforme avaliado pelos dois ensaios de anticorpos.

A eficácia de M-M-R® II foi estabelecida em uma série de estudos de campo duplos-cegos e controlados que demonstraram alto grau de eficácia protetora proporcionado pelos componentes individuais da vacina. Esses estudos também estabeleceram que a soroconversão em resposta à vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola acompanhou a proteção contra essas doenças.

Após a vacinação, pode-se dosar os anticorpos associados à proteção utilizando os ensaios de neutralização, IH ou ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Os anticorpos neutralizantes e do ELISA contra os vírus do sarampo, da caxumba e da rubéola ainda são detectáveis na maioria dos indivíduos 11 a 13 anos após a vacinação primária.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sarampo, caxumba e rubéola são três doenças comuns da infância, causadas, respectivamente, pelos vírus do sarampo, da caxumba (paramixovírus) e da rubéola (togavírus), que podem estar associadas a graves complicações e/ou morte. Por exemplo: pneumonia e encefalite são causadas pelo sarampo; caxumba está associada à meningite asséptica, surdez e orquite; e rubéola durante a gravidez pode causar síndrome da rubéola congênita em recém-nascidos de mães infectadas.

O meio de cultura para sarampo e caxumba é o Meio 199 (uma solução salina tamponada com vitaminas e aminoácidos e suplementada com soro fetal bovino) contendo SPGA [sacarose, fosfato, glutamato e albumina humana (recombinante)] como estabilizante e neomicina.

O meio de cultura para rubéola é o Meio Essencial Mínimo (MEM) (solução salina tamponada com vitaminas e aminoácidos e suplementada com soro fetal bovino) contendo albumina humana (recombinante) e neomicina. Sorbitol e gelatina hidrolisada são adicionados às cepas de vírus individuais como estabilizantes.

As células, os conjuntos de vírus e o soro fetal bovino são analisados quanto à ausência de agentes adventícios.

Farmacologia Clínica

Estudos clínicos conduzidos em 284 crianças com 11 meses a 7 anos de idade, soronegativas para os três antígenos, demonstraram que M-M-R® II é altamente imunogênica e geralmente bem tolerada. Nesses estudos, uma única injeção da vacina induziu anticorpos de inibição da hemaglutinação (IH) do sarampo em 95%, anticorpos neutralizantes da caxumba em 96% e anticorpos de IH da rubéola em 99% das pessoas suscetíveis. Entretanto, uma pequena porcentagem (1% a 5%) de indivíduos vacinados pode não responder à soroconversão após a primeira dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo a gelatina;
- M-M-R® II não deve ser administrada a gestantes, pois os possíveis efeitos da vacina no desenvolvimento do feto ainda são desconhecidos. Se a vacinação for realizada em mulheres em idade fértil, deve-se evitar a gravidez por três meses após a vacinação (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e amamentação**);
- Reações anafiláticas ou anafilactoides à neomicina (cada dose da vacina reconstituída contém aproximadamente 25 mcg de neomicina);
- Qualquer doença respiratória febril ou outra infecção febril ativa;
- Tuberculose ativa não tratada;
- Pacientes sob terapia imunossupressora (essa contraindicação não se aplica a pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição, por exemplo, para doença de Addison);

- Indivíduos com discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático;
- Estados de imunodeficiência primária e adquirida, incluindo pacientes com imunossupressão associada a AIDS ou outras manifestações clínicas de infecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV), comprometimento da imunidade celular e estados hipogamaglobulinêmicos e disgamaglobulinêmicos. Foram relatadas encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo, pneumonite e morte como consequência direta de infecção disseminada pelo vírus vacinal do sarampo em indivíduos gravemente imunocomprometidos que receberam inadvertidamente vacina contendo sarampo;
- Indivíduos com histórico familiar de imunodeficiência congênita ou hereditária, até que seja demonstrada a competência imunológica do indivíduo que receberá a vacina.

Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recursos terapêuticos adequados, incluindo epinefrina injetável (1:1000), devem estar disponíveis para uso imediato caso ocorra reação anafilática ou anafilactoide.

Deve-se ter cautela ao administrar M-M-R® II a pessoas com histórico individual ou familiar de convulsões, ou histórico de lesão cerebral ou qualquer outra afecção em que se deva evitar estresse causado por febre. O médico deve estar alerta para a elevação da temperatura, que pode ocorrer após a vacinação (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Crianças e adultos jovens sabidamente infectados com HIV, porém sem manifestações clínicas evidentes de imunossupressão, podem ser vacinados. Entretanto, os indivíduos vacinados que estão infectados com HIV devem ser monitorados cuidadosamente quanto a exposições a doenças que podem ser prevenidas por esta vacina, já que a imunização pode ser menos eficaz do que em pessoas não infectadas (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES). Na maioria dos indivíduos suscetíveis tem ocorrido excreção de pequenas quantidades de vírus vivo atenuado de rubéola pelo nariz ou pela garganta, 7 a 28 dias após a vacinação. Não há dados confirmados para indicar que tal vírus seja transmitido a pessoas suscetíveis por meio do contato com indivíduos vacinados; consequentemente, a transmissão pelo contato pessoal próximo, embora aceita como possibilidade teórica, não é considerada risco significativo. Por outro lado, a transmissão do vírus da vacina de rubéola pelo leite materno foi documentada (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e amamentação).

Não há relatos de transmissão de vírus vivos atenuados de caxumba ou sarampo de indivíduos vacinados a contatos suscetíveis. Tem sido relatado que vacinas sarampo, caxumba, rubéola, administradas individualmente, podem resultar em depressão temporária da sensibilidade cutânea à tuberculina; portanto, no caso de ser necessária prova de tuberculina, esta deve ser feita antes de se administrar M-M-R® II, ou simultaneamente a esta.

Crianças em tratamento para tuberculose não têm apresentado exacerbação da doença quando imunizadas com vacina sarampo (atenuada); até o presente, não foi relatado nenhum estudo quanto ao efeito de vacinas de vírus de sarampo em crianças com tuberculose não tratada.

A exemplo de qualquer vacina, a administração de M-M-R® II pode não resultar na proteção de 100% dos vacinados.

Hipersensibilidade ao ovo: as vacinas sarampo e caxumba (atenuadas) são produzidas em cultura de células de embrião de galinha. Indivíduos com histórico de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras reações imediatas (por exemplo: urticária, edema de boca e garganta, dificuldade respiratória, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos podem apresentar aumento do risco de reações de hipersensibilidade do tipo imediato após receber vacinas com traços de antígeno de embrião de galinha. Nesses casos, deve-se avaliar cuidadosamente a relação risco-benefício antes de se considerar a vacinação. Esses indivíduos podem ser vacinados com extrema cautela, havendo tratamento adequado disponível caso ocorra uma reação.

Trombocitopenia: indivíduos com trombocitopenia podem desenvolver trombocitopenia mais grave após a vacinação. Além disso, os indivíduos que apresentaram trombocitopenia com a primeira dose de M-M-R® II (ou das vacinas que a compõem) podem desenvolver trombocitopenia com doses repetidas. O estado sorológico pode ser avaliado para determinar se são necessárias ou não doses adicionais da vacina; nesses casos, deve-se avaliar a relação risco-benefício antes de se considerar a vacinação (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Gravidez e amamentação: categoria de risco C. Ainda não se sabe se M-M-R® II pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução; portanto, a vacina não deve ser administrada a mulheres grávidas e deve-se evitar a gravidez durante os 3 meses subsequentes à vacinação (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Ao orientar mulheres vacinadas inadvertidamente durante a gestação ou que ficaram grávidas nos 3 meses seguintes à vacinação, o médico deve estar ciente do seguinte:

1) Em uma pesquisa de 10 anos envolvendo mais de 700 gestantes nas condições acima (entre as quais 189 vacinadas com a cepa Wistar RA 27/3), nenhum recém-nascido teve anormalidades compatíveis com a síndrome da rubéola congênita.

2) A caxumba pode aumentar o risco de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre de gravidez. Apesar de a vacina de vírus da caxumba poder infectar a placenta e o feto, não há evidências satisfatórias de que cause anormalidades congênitas em humanos.

3) Há relatos de que o vírus selvagem do sarampo contraído na gravidez aumenta os riscos para o feto. Foi observada maior incidência de aborto espontâneo, natimortos, defeitos congênitos e prematuridade subsequentemente à infecção com vírus selvagem do sarampo durante a gravidez. Não há estudos adequados da vacina com cepa atenuada do vírus do sarampo na gravidez. É prudente, entretanto, assumir que a vacina com a cepa do vírus também seja capaz de induzir efeitos adversos fetais.

Ainda não se sabe se os vírus vacinais do sarampo ou da caxumba são excretados no leite humano. Estudos recentes demonstraram que nutrízes imunizadas com a vacina rubéola (atenuada) podem excretar o vírus no leite materno e transmiti-lo aos lactentes. Entre os lactentes com evidência sorológica de infecção por rubéola, nenhum apresentou doença grave; no entanto, um teve doença clínica leve, característica de rubéola adquirida. Deve-se ter cautela ao administrar M-M-R® II durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia da vacina sarampo em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas. A segurança e a eficácia da vacina caxumba e rubéola em lactentes com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas.

Dirigir e operar máquinas: o uso de M-M-R® II em geral não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

M-M-R® II deve ser administrada um mês antes ou depois da administração de outras vacinas de vírus vivo.

M-M-R® II tem sido administrada concomitantemente com a vacina varicela (atenuada) e a vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) utilizando locais de aplicação e seringas diferentes. Não foi demonstrado nenhum comprometimento da resposta imunológica aos antígenos da vacina individualmente testados. O tipo, a frequência e a gravidade das experiências adversas observadas com M-M-R® II foram semelhantes aos observados com cada vacina administrada isoladamente.

A administração de rotina da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis e/ou da vacina poliomielite 1, 2 e 3 concomitantemente com indivíduos vacinados com M-M-R® II não é recomendada porque existem dados limitados relativos à administração simultânea desses antígenos. No entanto, outros esquemas têm sido utilizados. Os dados dos estudos publicados sobre a administração simultânea de toda a série de vacinas recomendadas (isto é, vacina difteria, tétano e pertussis (acelular), vacina poliomielite 1, 2 e 3 e vacina *Haemophilus influenzae* B com ou sem a vacina hepatite B (recombinante) e vacina varicela (atenuada)) não indicam interferência entre vacinas da infância rotineiramente recomendadas (tanto de antígenos vivos, atenuados ou mortos).

A administração de imunoglobulinas concomitantemente a M-M-R® II pode interferir com a resposta imunológica esperada. A vacinação deve ser adiada por 3 meses ou mais após a administração da imunoglobulina (humana) e transfusões de sangue ou plasma.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes da reconstituição, M-M-R® II deve ser armazenada entre 2°C e 8°C. A vacina deve ser permanentemente protegida contra exposição à luz, uma vez que tal exposição pode inativar os vírus.

O diluente pode ser armazenado no refrigerador (2°C a 8°C) com a vacina de pó líofilo injetável ou separadamente em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não congele o diluente.

Durante o transporte, a fim de assegurar que não ocorra perda da potência, a vacina deve ser mantida em temperatura de até 10°C ou menos. O congelamento durante o transporte não irá afetar a potência.

Recomenda-se usar a vacina o mais breve possível após a reconstituição. A vacina reconstituída deve ser armazenada em lugar escuro, em temperatura entre 2°C e 8°C e deve ser desprezada se não for utilizada no período de 4 horas.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, manter entre 2°C e 8°C e protegido da luz por no máximo 4 horas.

Aparência: antes da reconstituição, a vacina com pó líofilo injetável tem aspecto de uma “bola” compacta, cristalina, de cor amarelado-claro. Após a reconstituição, M-M-R® II tem aspecto amarelo transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para administração por via subcutânea. Não deve ser injetada por via intravascular.

Não administre imunoglobulina (IG) concomitantemente com M-M-R® II (veja 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A dose da vacina para todas as idades é 0,5 mL, administrada por via subcutânea, preferencialmente na parte externa da porção superior do braço.

CUIDADO: Uma seringa estéril sem conservantes, antissépticos e detergentes deve ser utilizada para cada injeção e/ou reconstituição da vacina, pois essas substâncias podem inativar o vírus vacinal. Recomenda-se o uso de agulhas de calibre 25 x 5/8 polegadas (15 x 5).

Para reconstituir, use somente o diluente fornecido; ele não contém conservantes ou outras substâncias que possam inativar a vacina.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e manchas antes da administração sempre que a solução e o frasco permitirem.

Para a reconstituição, retire o volume total do diluente com uma seringa. Injete todo o diluente da seringa no frasco de vacina com pó líofilo injetável e agite até misturar completamente. Caso a vacina com pó líofilo injetável não possa ser dissolvida, descarte-a. Retire o volume total da vacina reconstituída com uma seringa e injete por via subcutânea.

É importante usar seringa e agulha estéreis diferentes para cada paciente para evitar a transmissão da hepatite B e de outros agentes infecciosos.

ESQUEMA RECOMENDADO DE VACINAÇÃO

Os indivíduos que receberam a primeira dose da vacina a partir de 12 meses de idade devem ser revacinados entre 4 e 6 anos de idade em razão do aumento do risco de exposição que ocorre tipicamente por volta da idade de entrada na escola. A revacinação é realizada para soroconverter indivíduos que não responderam à primeira dose.

ESQUEMA PARA CAMPANHAS DE VACINAÇÃO CONTRA O SARAMPO

Crianças entre 6 e 12 meses de idade: as autoridades sanitárias locais podem recomendar a vacinação contra o sarampo de crianças entre 6 e 12 meses de idade em situações de surtos da doença, porém essa população pode não responder aos componentes da vacina. A segurança e a eficácia da vacina caxumba e rubéola em crianças com menos de 12 meses de idade não foram estabelecidas, e sabe-se que, quanto mais jovem for a criança, menor a probabilidade de soroconversão. Portanto, as crianças vacinadas entre os 6 e 12 meses de idade devem receber uma segunda dose de M-M-R® II entre 12 e 15 meses de idade, seguida de revacinação entre os 4 e 6 anos de idade.

ESQUEMA PARA CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA A CAXUMBA

As autoridades locais podem recomendar a vacinação contra a caxumba em situações de surtos da doença.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES PARA VACINAÇÃO

Se a prevenção de surtos esporádicos de sarampo for o único objetivo, a revacinação com a vacina sarampo (atenuada) deve ser considerada (vide bula apropriada do produto). Se também houver preocupação sobre o estado imunológico com relação à caxumba ou à rubéola, a revacinação com as vacinas caxumba ou rubéola deve ser considerada após consulta das bulas apropriadas dos produtos.

Mulheres adolescentes e adultas não grávidas

A imunização de mulheres adolescentes e adultas não grávidas em idade fértil com a vacina rubéola (atenuada) é indicada desde que tomadas certas precauções (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A vacinação de mulheres suscetíveis no período pós-adolescência confere proteção individual contra a subsequente infecção pela rubéola durante a gestação, o que por sua vez evita a infecção do feto e a consequente lesão congênita pela rubéola. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não engravidar por três meses após a vacinação e devem ser informadas das razões para essa precaução (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, **Gravidez e amamentação**).

Se for prático e se estiverem disponíveis serviços laboratoriais confiáveis, mulheres em idade fértil candidatas potenciais à vacinação podem realizar exames sorológicos para determinar a suscetibilidade à rubéola. Entretanto, exceto em casos de exame pré-natal e pré-matrimonial, a realização rotineira desses exames em todas as mulheres férteis para verificar a suscetibilidade à rubéola (de modo que a vacina seja administrada apenas às comprovadamente suscetíveis) pode ser eficaz, mas é dispendiosa. Além disso, seriam necessárias duas consultas com o responsável pela saúde da paciente: uma na avaliação da suscetibilidade e outra para a vacinação propriamente dita. Assim, a vacinação contra a rubéola de mulheres não imunizadas previamente e supostamente não grávidas é justificável e pode ser preferível, particularmente quando os custos relativos aos exames sorológicos são altos e o acompanhamento de mulheres suscetíveis identificadas para vacinação não é garantido.

As mulheres na pós-adolescência devem ser informadas da ocorrência frequente de artralgia (geralmente autolimitada) e/ou artrite, com início 2 a 4 semanas após a vacinação (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Puérperas

Tem-se mostrado conveniente, em muitos casos, vacinar as mulheres suscetíveis à rubéola imediatamente no período pós-parto (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, **Gravidez e amamentação**).

OUTRAS POPULAÇÕES

Crianças a partir de 12 meses de idade, que não tenham sido imunizadas anteriormente e que tenham contato com gestantes suscetíveis devem receber a vacina rubéola (atenuada) [como a contida na vacina rubéola (atenuada) ou em M-M-R® II] para reduzir o risco de exposição de mulheres grávidas. Indivíduos que planejam viajar para o exterior podem contrair sarampo, caxumba ou rubéola se não estiverem imunes e podem levar consigo essas doenças para seu país. Por essa razão, antes de uma viagem internacional, os indivíduos sabidamente suscetíveis a uma ou mais dessas afecções podem receber uma vacina com antígeno único (sarampo, caxumba ou rubéola) ou uma vacina com antígenos combinados, se considerado apropriado. Entretanto, é preferível utilizar M-M-R® II em pessoas provavelmente suscetíveis à caxumba e à rubéola, bem como ao sarampo; se a vacina com antígeno único contra sarampo não estiver disponível, os viajantes deverão receber M-M-R® II, independentemente de seu estado imunológico contra caxumba ou rubéola.

M-M-R® II é indicada para imunização simultânea contra essas três doenças em indivíduos a partir de 12 meses de idade. Existem algumas evidências que sugerem que lactentes de mães que tiveram vírus selvagem do sarampo e foram vacinados com menos de um ano de idade podem não desenvolver níveis sustentáveis de anticorpos quando revacinados posteriormente; por isso, a vantagem da proteção precoce deve ser avaliada adequadamente em relação ao risco de falha de resposta à reimunização. Crianças com menos de 12 meses de idade podem não responder ao componente do sarampo da vacina por causa da presença, na circulação, de anticorpos residuais de origem materna; quanto mais jovem a criança, menor a probabilidade de soroconversão. Em populações geograficamente isoladas ou outras relativamente inacessíveis, para as quais os programas de imunização são logisticamente difíceis, e em grupos populacionais nos quais a infecção pelo vírus selvagem do sarampo pode ocorrer em proporção significativa de crianças antes dos 15 meses de idade, pode ser desejável administrar a vacina a crianças mais jovens. Crianças vacinadas nessas condições, com menos de 12 meses de idade, devem ser revacinadas quando chegarem entre os 12 e 15 meses de idade.

VACINAÇÃO PÓS-EXPOSIÇÃO

A vacinação de indivíduos expostos ao vírus selvagem do sarampo pode proporcionar alguma proteção se a vacina puder ser administrada no período de 72 horas após a exposição. Se, no entanto, a vacina for administrada alguns dias antes da exposição, pode ser obtida proteção considerável. Não existem evidências conclusivas de que a vacinação de indivíduos recentemente expostos ao vírus selvagem da caxumba ou da rubéola irá proporcionar proteção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas associadas ao uso de M-M-R® II são as mesmas relatadas após a administração das vacinas monovalentes ou combinadas.

Reação comum: queimação e/ou pontadas de curta duração no local da injeção.

Reação incomum (Ocasionais):

- Organismo como um todo: febre (38,3°C ou mais).
- Pele: erupção cutânea, ou erupções similares àquelas provocadas pelo sarampo, geralmente localizadas, mas que podem ser generalizadas.
Essas reações, isoladamente ou em combinação, em geral aparecem entre o 5º e o 12º dias.

Reação rara:

- Organismo como um todo: reações locais leves, tais como eritema, endurecimento e hipersensibilidade; dor de garganta, mal-estar, sarampo atípico, síncope e irritabilidade.
- Cardiovascular: vasculite.
- Digestivas: parotidite, náusea, vômito, diarreia.
- Hematológicas/linfáticas: linfadenopatia regional, trombocitopenia, púrpura.
- Hipersensibilidade: reações alérgicas, tais como pápula e rubor no local da injeção, anafilaxia e reações anafilactoides, bem como fenômenos relacionados, como edema angioneurótico (incluindo edema periférico ou da face) e broncoespasmo, urticária em indivíduos com ou sem histórico de alergia.
- Musculoesqueléticas: artralgia e/ou artrite (geralmente temporárias e raramente crônicas [veja abaixo]), mialgia.
- Sistema nervoso/psiquiátrico: convulsões febris em crianças, convulsões afebris, cefaleia, tontura, parestesia, polineurite, polineuropatia, síndrome de Guillain-Barré, ataxia, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), mielite transversa, meningite asséptica (veja abaixo), encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo (veja 4. **CONTRAINDICAÇÕES**), encefalite/encefalopatia (veja abaixo).
- Sistema respiratório: pneumonia, pneumonite (veja 4. **CONTRAINDICAÇÕES**), tosse, rinite.
- Pele: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vesiculação no local da injeção, inchaço, prurido.
- Sentidos especiais: formas de neurite ótica, incluindo neurite retrobulbar, papilite e retinite, paralisias oculares, otite média, surdez neural, conjuntivite.
- Urogenital: epididimite, orquite.
- Outros: morte por várias causas e, em alguns casos desconhecidas foram relatadas raramente após administração com vacinas sarampo, caxumba, rubéola; entretanto, não foi estabelecida relação causal em indivíduos saudáveis (veja 4. **CONTRAINDICAÇÕES**). Não foram relatados casos de morte ou sequelas permanentes em um estudo publicado de farmacovigilância pós-comercialização realizado na Finlândia, que envolveu 1,5 milhão de crianças e adultos que receberam M-M-R® II entre 1982 a 1993.

Artralgia e/ou artrite

Artralgia e/ou artrite (geralmente temporária e raramente crônica) e polineurite são aspectos da infecção com o vírus selvagem da rubéola e variam em frequência e gravidade de acordo com idade e sexo, sendo mais frequentes em mulheres adultas e menos frequentes em crianças pré-púberes.

Artrite crônica tem sido associada com a infecção do vírus selvagem da rubéola e relacionada a vírus persistente e/ou antígeno viral isolado de tecidos corporais. Raramente as pessoas vacinadas desenvolveram sintomas articulares crônicos.

Após a vacinação de crianças, as reações em articulações são incomuns e geralmente de curta duração. Em mulheres, as taxas de incidência de artrite e artralgia são geralmente mais elevadas que as observadas em crianças (crianças: 0-3%; mulheres: 12-20%) e as reações tendem a ser mais intensas e mais duradouras. Os sintomas podem persistir durante meses ou, em raras ocasiões, por anos. Em meninas adolescentes, as reações têm incidência que parece ser intermediária entre as observadas em crianças e mulheres adultas. Mesmo em mulheres mais velhas (35 a 45 anos), essas reações são geralmente bem toleradas e raramente interferem com atividades normais.

Panencefalite esclerosante subaguda (PEES)

Há relatos de PEES em crianças que não apresentavam histórico de infecção com vírus selvagem do sarampo, mas que receberam vacina sarampo (atenuada). Alguns desses casos podem ser resultado de sarampo não identificado no primeiro ano de vida ou, possivelmente, de vacinação contra sarampo. Com base na distribuição estimada de vacina sarampo nos EUA, a associação de casos de PEES com a vacinação contra sarampo é de cerca de um caso por milhão de doses de vacina distribuídas, um número significativamente menor quando comparado à associação com o sarampo natural, que é de 6 a 22 casos de PEES por milhão de casos de sarampo. Os resultados de um estudo retrospectivo, caso-controle, conduzido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sugerem que o efeito global da vacina sarampo foi de proteger contra a PEES pela prevenção do sarampo com seu maior risco inerente de PEES.

Meningite asséptica

Casos de meningite asséptica têm sido relatados após vacinação contra sarampo, caxumba, rubéola. Embora uma relação causal entre a vacina caxumba da cepa Urabe e meningite asséptica tenha sido demonstrada, não há evidência para vincular a vacina caxumba da cepa Jeryl Lynn™ à meningite asséptica.

Encefalite/encefalopatia

Encefalite/encefalopatia têm sido relatadas cerca de uma vez em cada 3 milhões de doses da M-M-R® II fabricada pela Merck Sharp & Dohme. Desde 1978, a farmacovigilância pós-comercialização indica que reações adversas graves, como encefalite e encefalopatia, continuam a ser raramente relatadas.

O risco de tais distúrbios neurológicos graves após a administração da vacina sarampo (atenuada) permanece bem menor do que o de encefalite e de encefalopatia que ocorre com o vírus selvagem do sarampo (um em cada mil casos relatados).

Em indivíduos gravemente imunocomprometidos que receberam inadvertidamente vacina contendo sarampo, foram relatados encefalite com corpúsculos de inclusão de sarampo, pneumonite e morte como consequência direta de infecção disseminada pelo vírus vacinal do sarampo (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**), e também foi relatada infecção disseminada pelo vírus vacinal da caxumba e rubéola.

Paniculite

Paniculite tem sido relatada raramente após a administração de vacina contra sarampo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose têm sido raramente relatados e não foram associados a qualquer evento adverso grave.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0025

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica.

M-M-R II_BU06_122014_VPS



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2014	0433015/14-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens: - APRESENTAÇÃO - COMPOSIÇÃO - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA E 1 FRASCO-AMPOLA DE DILUENTE (ÁGUA PARA INJETÁVEIS)
11/01/2015	0022019/15-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2014	0743198/14-8	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	12/12/2014	- COMPOSIÇÃO - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA E 1 FRASCO-AMPOLA DE DILUENTE (ÁGUA PARA INJETÁVEIS)
08/04/2015	0303047/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2015	0168995/15-9	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de texto de bula	30/03/2015	- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA E 1 FRASCO-AMPOLA DE DILUENTE (ÁGUA PARA INJETÁVEIS)
		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2015	0984478/15-3	10467 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de nome comercial em vacinas por decisão judicial	30/11/2015	- APRESENTAÇÕES - 1. INDICAÇÕES - 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 4. CONTRAINDICAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	1 FRASCO-AMPOLA DE VACINA E 1 FRASCO-AMPOLA DE DILUENTE (ÁGUA PARA INJETÁVEIS)

							<ul style="list-style-type: none">- 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS- 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR- 9. REAÇÕES ADVERSAS- DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--