A vacina reconstituída pode variar na coloração, indo de laranja-claro a rosa-forte, devido à pequena variação de seu pH, sem perda da potência da vacina.

Após a reconstituição:
Embalagem de 1 dose:
Injete todo o conteúdo do frasco, utilizando uma agulha nova para a aplicação da vacina.
Embalagem de 2 doses:
Quando utilizar um frasco de dose múltipla, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada com uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo. Uma nova agulha deve ser usada para administrar cada dose individual da vacina.
Os produtos não utilizados ou os resíduos a serem descartados devem ser eliminados de acordo com as exigências do país.

6.7 Monitor de frascos de vacina (consulte o pictograma do MFV no final do folheto)
O monitor de frascos de vacina (MFV) faz parte da tampa usada em todos os lotes de PRIORIX™ fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto colorido que aparece na tampa do frasco é um MFV. Este é um ponto sensível ao tempo e temperatura, que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Ele avisa o usuário final, quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina para além de um nível aceitável.
A interpretação do MFV é simples. Observe o quadrado central. Sua cor irá mudar progressivamente. Enquanto a cor do quadrado estiver mais clara do que a cor do círculo, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado estiver igual ou mais escura do que a do círculo, o frasco de vidro deverá ser descartado.
É absolutamente fundamental assegurar que as condições de armazenamento especificadas acima (em particular a rede de frio) sejam respeitadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assumirá qualquer responsabilidade caso a PRIORIX™ não tenha sido armazenada de acordo com as instruções de armazenamento. Além disso, a GlaxoSmithKline Biologicals não assumirá qualquer responsabilidade caso o MFV esteja defeituoso por qualquer motivo.

---

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
PRIORIX™, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций.
Вакцина (живая) от кори, эпидемического паротита и краснухи.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
После растворения одна доза (0,5 мл) содержит:

Живой ослабленный вирус кори[1] (штамм Schwarz)	не менее $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]
Живой ослабленный вирус эпидемического паротита[1] (штамм RIT 4385, полученный из штамма Jeryl Lynn)	не менее $10^{3.7}$ $CCID_{50}$[3]
Живой ослабленный вирус краснухи[1] (штамм Wistar RA 27/3)	не менее $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]

[1] выращенный на клетках куриного эмбриона
[2] выращенный на диплоидных клетках (MRC-5) человека
[3] 50 % -ная средняя инфицирующая доза клеточной культуры

Препарат PRIORIX™ соответствует требованиям Всемирной организации здравоохранения, предъявляемым к процессу изготовления биологических веществ и вакцин от кори, эпидемического паротита и краснухи, а также комбинированных вакцин (живых).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
4.1 Терапевтические показания
Препарат PRIORIX™ показан для активной иммунизации от кори, эпидемического паротита и краснухи.

4.2 Режим дозирования и способ применения
Режим дозирования
Рекомендуется введение одной дозы (0,5 мл) растворенной вакцины.
В странах, где частота кори и смертность от нее в течение первого года жизни высоки, рекомендуется иммунизация вакциной от кори, паротита и краснухи в возрасте 9 месяцев (270 дней) или вскоре после этого срока (см. также раздел **4.4**). В странах, где корь возникает в более позднем возрасте (в связи с постоянной общинной вакцинацией), возраст иммунизации может быть смещен к 12-15 месяцам. Вторая возможность вакцинации необходима для повышения шансов того, что каждый ребенок получит не менее одной дозы вакцины с противокоревым компонентом, а также для увеличения доли полностью иммунизированной популяции. Вторую дозу вакцины с противокоревым компонентом можно вводить во время плановой или дополнительной вакцинации.

Способ введения
Препарат PRIORIX™ предназначен для подкожного введения, однако его можно также вводить внутримышечно. (См. раздел **4.4**).

4.3 Противопоказания
Как и в случае применения других вакцин, пациентам с острыми тяжелыми фебрильными заболеваниями введение вакцины PRIORIX™ следует отложить. Однако наличие незначительной инфекции не является противопоказанием к вакцинации.
Вакцина PRIORIX™ противопоказана лицам, имеющим в анамнезе системную гиперчувствительность к неомицину или любому другому компоненту вакцины (см. также раздел **4.4**). Наличие в анамнезе контактного дерматита после воздействия неомицина не является противопоказанием.
PRIORIX™ не следует вводить пациентам с ослабленным иммунитетом. К ним относятся пациенты с первичным или вторичным иммунодефицитом.
Однако комбинированные вакцины от кори, эпидемического паротита и краснухи можно вводить пациентам с бессимптомной ВИЧ-инфекцией без отрицательных последствий для их заболевания, и такое введение можно выполнять при наличии симптомов.
Введение препарата PRIORIX™ беременным женщинам противопоказано. Более того, следует предохраняться от беременности на протяжении трех месяцев после вакцинации (см. раздел **4.6**).

4.4 Особые указания и меры предосторожности
Перед инъекцией вакцины следует дождаться испарения с кожи алкоголя и других дезинфицирующих средств, так как эти средства могут инактивировать ослабленные вирусы вакцины.
Ограниченная защита от вируса кори может быть достигнута путем инъекции при сроках до 72 часов после контакта с природным вирусом кори.
Дети в возрасте менее 12 месяцев могут дать недостаточную реакцию на противокоревой компонент вакцины в связи с возможным наличием материнских противокоревых антител. Это не исключает применения данной вакцины у детей более раннего возраста (до 12 месяцев), поскольку в некоторых условиях, например, в регионах высокого риска, могут иметься показания к вакцинации. В этих условиях следует рассмотреть целесообразность ревакцинации в возрасте 12 месяцев или позже.
Как и при инъекции любой вакцины, следует приготовиться к надлежащему лечению и наблюдению в редких случаях развития анафилактической реакции после введения вакцины.
Противокоревой и противопаротитный компоненты вакцины выращены в культуре клеток куриного эмбриона и поэтому могут содержать следы яичного белка. Лица, имеющие в анамнезе анафилактические, анафилактоидные или иные реакции немедленного типа после употребления в пищу яиц (например, генерализованную крапивницу, отеки рта и глотки, затруднение дыхания, гипотензию или шок), могут иметь повышенный риск реакций гиперчувствительности немедленного типа после вакцинации, хотя такие виды реакций регистрировались очень редко. Требуется крайняя осторожность при вакцинации лиц, имевших анафилаксию после употребления в пищу яиц, и на случай возникновения такой реакции следует иметь под рукой достаточные средства лечения анафилаксии.
PRIORIX™ следует вводить с осторожностью лицам, имеющим в анамнезе или семейном анамнезе аллергические заболевания, а также лицам, имеющим в анамнезе или семейном анамнезе судорожные состояния.
После или даже перед началом вакцинации пациент может потерять сознание. Это психогенная реакция на введение иглы. Важно, чтобы процедура проводилась так, чтобы избежать телесных повреждений вследствие обморока.
Передача вирусов кори и эпидемического паротита от вакцинированных лиц к контактирующим с ними чувствительным лицам никогда не была подтверждена документально. Описана экскреция вируса краснухи в глотку примерно через 7-28 дней после вакцинации; пик экскреции приходится примерно на 11-й день. Однако нет доказательств передачи этого экскретируемого вакцинного вируса чувствительным лицам при контакте.
Внутримышечные инъекции препарата PRIORIX™ были выполнены ограниченному числу лиц. Был получен достаточный иммунный ответ на все три компонента. (См. раздел **4.2**).
ВАКЦИНУ PRIORIX™ НИ В КОЕМ СЛУЧАЕ НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ В КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ.
После введения живых вакцин от кори, эпидемического паротита и краснухи описаны случаи усиления тромбоцитопении и рецидива тромбоцитопении у лиц, имевших тромбоцитопению после первой дозы вакцины. В таких случаях необходим тщательный анализ отношения риска и пользы иммунизации препаратом PRIORIX™.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия
При необходимости выполнения туберкулиновой пробы ее следует провести до вакцинации или одновременно с ней, так как показано, что живая противокоревая (в возможно и противопаротитная) вакцина может временно снизить чувствительность кожной туберкулиновой пробы. Такая энергия может длиться 4-6 недель, и на протяжении этого периода после вакцинации не следует выполнять туберкулиновую пробу во избежание ложно-отрицательных результатов.
Исследования показали, что вакцину PRIORIX™ можно вводить одновременно с живой ослабленной вакциной против ветряной оспы (Varilrix™) при условии инъекции этих вакцин в разные точки тела.
Несмотря на то, что пока отсутствуют данные о сопутствующем введении PRIORIX™ и других вакцин, общепринято, что комбинированную вакцину от кори, эпидемического паротита и краснухи можно вводить в то же время, что и пероральную противополиомиелитную вакцину (ППВ) или инактивированную противополиомиелитную вакцину (ИПВ), инъецируемую трехвалентную вакцину от дифтерии, столбняка и коклюша (цельноклеточную КДС или бесклеточную КДС) и вакцину от *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) при условии инъекции этих вакцин в разные точки тела.
Если вакцину PRIORIX™ невозможно вводить одновременно с другими живыми ослабленными вакцинами, интервал между этими вакцинациями должен быть не менее одного месяца.
Лицам, ранее получившим переливание гамма-глобулинов человека или крови, вакцинацию следует отложить на срок не менее трех месяцев в связи с возможностью отсутствия эффекта вакцинации из-за наличия пассивно приобретенных антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи.
PRIORIX™ можно вводить в качестве бустерной дозы лицам, ранее вакцинированным другой комбинированной вакциной от кори, эпидемического паротита и краснухи.

4.6 Применение в период беременности и грудного вскармливания
Беременность
Введение препарата PRIORIX™ беременным женщинам противопоказано. Более того, следует предохраняться от беременности на протяжении трех месяцев после вакцинации.

Грудное вскармливание
Данные о применении вакцины при грудном вскармливании у человека отсутствуют. Вакцинацию можно выполнять, если польза превосходит риск.

4.7 Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами
Маловероятно, что эта вакцина оказывает какое-либо действие на способность управления транспортными средствами или механизмами.

4.8 Нежелательные эффекты
Частоты определены следующим образом:
Очень частые: ≥ 10 %
Частые: ≥ 1 % и < 10 %
Нечастые: ≥ 0,1 % и < 1 %
Редкие: ≥ 0,01 % и < 0,1 %
Очень редкие: < 0,01 %
В контролируемых клинических испытаниях было установлено активное наблюдение за признаками и симптомами на протяжении 42 дней после введения препарата. Вакцинированных лиц также просили сообщать о любых клинических явлениях на протяжении периода исследования.
Представленный ниже профиль безопасности основан на общем числе примерно 12000 лиц, которым препарат PRIORIX™ был введен в клинических испытаниях.

Инфекции и инвазии
Нечастые: средний отит.
Частые: инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения функций систем крови и лимфы
Нечастые: лимфаденопатия.

Нарушения функций иммунной системы
Редкие: аллергические реакции.

Нарушения обмена веществ и питания
Нечастые: анорексия.

Психические расстройства
Нечастые: нервная возбудимость, необычный плач, бессонница.

Нарушения функций нервной системы
Редкие: фебрильные судороги.

Нарушения функций глаз
Нечастые: конъюнктивит.

Нарушения функций органов дыхания, грудной клетки и средостения
Нечастые: бронхит, кашель.

Нарушения функций желудочно-кишечного тракта
Нечастые: увеличение околоушной железы, диарея, рвота.

Нарушения функций кожи и подкожных тканей
Частые: сыпь.

Генерализованные нарушения и состояние места введения
Очень частые: покраснение места инъекции, лихорадка ≥38 °C (ректальное измерение) или ≥37,5 °C (подмышечное или оральное измерение).
Частые: боль и припухлость в месте инъекции, лихорадка выше 39,5°C (ректальное измерение) или выше 39°C (подмышечное или оральное измерение).
В целом категории частоты нежелательных реакций были одинаковы при введении первой и второй доз вакцины. Исключением была боль в месте инъекции, которая была «Частой» после первой дозы вакцины и «Очень частой» после второй дозы.
На протяжении постмаркетингового наблюдения были дополнительно зарегистрированы следующие реакции, по времени связанные с вакцинацией препаратом PRIORIX™.

Инфекции и инвазии
Менингит.

Нарушения функций систем крови и лимфы
Тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения функций иммунной системы
Анафилактические реакции.

Нарушения функций нервной системы
Поперечный миелит, синдром Гийена-Барре, периферический невриит, энцефалит*

Нарушения функций кожи и подкожных тканей
Многоформная эритема.

Нарушение функций опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани
Артралгии, артрит.

Генерализованные нарушения и состояние места введения
Синдром Каваски.

* Энцефалит зарегистрирован с частотой менее 1 случая на 10 миллионов доз. Риск энцефалита после введения вакцины гораздо ниже риска энцефалита, вызванного естественными заболеваниями (корь: 1 на 1000 - 2000 случаев; краснуха: примерно 1 на 6000 случаев).
В редких случаях невозможно исключить состояние, подобные эпидемическому паротиту, с укороченным инкубационным периодом. В отдельных случаях после введения комбинированной вакцины от паротита, кори и краснухи зарегистрирована преходящая болезненная припухлость яичек.
В редких случаях после вакцинации препаратом PRIORIX™ зарегистрирован синдром, подобный эпидемическому паротиту.
Случайное введение препарата в сосуды может вызвать тяжелые реакции или даже шок. Неотложные мероприятия зависят от тяжести реакции (см. раздел **4.4**).
В сравнительных исследованиях после введения вакцины PRIORIX™ обнаружена более низкая частота местной боли, покраснения и припухлости, чем после препарата сравнения. Частоты других перечисленных выше нежелательных реакций были сходными у обеих вакцин.

4.9 Передозировка
В периоде постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы случаи передозировки (до двукратной рекомендованной дозы). В связи с передозировкой нежелательных явлений не зарегистрировано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5.1 Фармакодинамические свойства
В клинических исследованиях показана высокая иммуногенность препарата PRIORIX™.
Противокоревые антитела были обнаружены у 98,0 %, противопаротитные у 96,1 %, противокраснушные у 99,3 % ранее серонегативных вакцинированных лиц.
В сравнительных исследованиях противокоревые, противопаротитные и противокраснушные антитела обнаружены у 98,7 %, 95,5 % и 99,5 % ранее серонегативных вакцинированных лиц, получивших препарат PRIORIX™, по сравнению с 96,9 %, 96,9 % и 99,5 % в группе, получившей имеющуюся на рынке комбинированную вакцину от кори, эпидемического паротита и краснухи.
При сроках наблюдения до 12 месяцев после вакцинации в сыворотке всех пациентов сохранялись противокоревые и противокраснушные антитела. У 88,4 % в сыворотке на 12-м месяце после вакцинации сохранялись противопаротитные антитела. Это процентное соотношение соответствует зарегистрированному после введения имеющейся на рынке комбинированной вакцины от кори, эпидемического паротита и краснухи (87 %).

5.2 Фармакокинетические свойства
Для вакцин оценка фармакокинетических свойств не требуется.

5.3 Доклинические данные о безопасности
Неприменимо.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
6.1 Список вспомогательных веществ
Вакцина: аминокислоты, лактоза, маннит, неомицина сульфат (следы), сорбит.
Растворитель: вода для инъекций.

6.2 Несовместимость
PRIORIX™ не следует смешивать с другими вакцинами в одном шприце.

6.3 Срок хранения
Дата истечения срока годности вакцины указана на этикетке и упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении
Порошок следует хранить в холодильнике при температуре от +2 °C до +8 °C.
Растворитель следует хранить в холодильнике или при комнатной температуре.
Не замораживать.
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.
При транспортировке следует соблюдать условия, рекомендованные для хранения, особенно в условиях жаркого климата.
Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцину после растворения следует хранить при температуре от +2 °C до +8 °C и защищать от солнечного света. Флакон следует удалить в отходы по окончании каждого сеанса иммунизации или через 6 часов после растворения, в зависимости от того, какой из этих сроков наступит раньше.

6.5 Материал и содержимое контейнера
PRIORIX™ выпускается в виде порошка от беловатого до светло-розового цвета во флаконах из стекла типа I. Стерильный растворитель прозрачен и бесцветен, поставляется в ампуле (из стекла типа I).
PRIORIX™ выпускается в однодозовой или двухдозовой форме.

6.6 Специальные меры предосторожности при удалении в отходы и других действиях
Растворитель и растворенную вакцину перед введением следует осмотреть для выявления инородных плотных частиц и (или) изменения физических свойств. Если обнаружено любое из этих изменений, растворитель или растворенную вакцину следует удалить в отходы.
Для растворения вакцины следует добавить все содержимое растворителя контейнера растворителя к порошку, содержащемуся во флаконе. После добавления растворителя к порошку смесь следует тщательно встряхивать до полного растворения вакцины в растворителе.
В связи с небольшими изменениями pH цвет растворенной вакцины может измениться от светло-персикового до розовато-сиреневого.

После растворения:
Однодозовая форма:
ввести все содержимое флакона путем инъекции, используя новую иглу.
Двухдозовая форма:
в случае использования многодозового флакона следует отбирать каждую дозу 0,5 мл шприцем со стерильной иглой. Следует принимать меры предосторожности во избежание загрязнения содержимого. Для введения каждой отдельной дозы вакцины следует пользоваться новой иглой.
Неиспользованные остатки препарата или расходных материалов следует удалить в отходы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Индикатор годности флакона с вакциной (Vaccine Vial Monitor); см. пиктограмму VVM конце этого листка
Монитор состояния флакона с вакциной (VVM) является частью крышки, применяемой для всех партий вакцины PRIORIX™, поставляемых компанией GlaxoSmithKline Biologicals. Имеющийся на крышке цветной кружок является индикатором VVM. Цвет этого кружка изменяется в соответствии с временем и температурой и является индикатором совокупного теплового воздействия, которому подвергается флакон. Этот индикатор предупреждает конечного пользователя о возможном распаде вакцины до степени, превышающей допустимую, под действием тепла.
Интерпретация показаний VVM проста. Следует обратить внимание на квадрат в центре кружка. Его цвет постепенно меняется. Пока цвет этого квадрата светлее цвета кружка, вакцину можно использовать. Если цвет центрального квадрата совпадает с цветом кружка или темнее его, стеклянный контейнер следует удалить в отходы.
Совершенно необходимо обеспечить указанные выше условия хранения (особенно условия хранения при низких температурах). Компания GlaxoSmithKline Biologicals не несет ответственности в случае нарушения этих инструкций по хранению препарата PRIORIX™. Кроме того, компания GlaxoSmithKline Biologicals не несет ответственности, если VVM имеет дефекты любого происхождения.

The vaccine vial monitor…
La pastille de contrôle du vaccin…
O Monitor do Frasco para Injectáveis da Vacina
Индикатор годности флакона с вакциной

✓ Inner square lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**
Le carré intérieur est plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**
O quadrado interior está mais claro do que o círculo exterior. **Se a data de validade não estiver expirada, USE a vacina.**
Внутренний квадрат светлее наружного кружка. **Если срок годности не истек, ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину.**

✓ At a later time, inner square still lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**
Plus tard, le carré intérieur est toujours plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**
Mais tarde, o quadrado interior continua sendo mais claro que o círculo exterior. **Se a data de validade não estiver expirada, USE a vacina.**
В более поздние сроки внутренний квадрат все еще светлее наружного кружка. **Если срок годности не истек, ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину.**

✖ **Discard point:** Inner square matches colour of outer circle.
DO NOT use the vaccine.
Point de rejet : Le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur.
NE PAS UTILISER le vaccin.
Ponto de descarte: O quadrado interior está da mesma cor que o círculo exterior.
NÃO USE a vacina.
Точка непригодности: цвет внутреннего квадрата соответствует цвету наружного кружка. **НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину**.

✖ **Beyond the discard point**: Inner square darker than outer ring.
DO NOT use the vaccine.
Point de rejet dépassé : Le carré intérieur est plus foncé que le cercle extérieur.
NE PAS UTILISER le vaccin.
Além do ponto de descarte: O quadrado interior está mais escuro do que o círculo exterior. **NÃO USE a vacina**.
За пределами точки непригодности: внутренний квадрат темнее наружного кружка. **НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину**.

For further information, please contact the manufacturer.
Pour plus d'informations, veuillez contacter le fabricant.
Para mais informações contate o fabricante.
За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь к изготовителю.

PRIORIX is a trade mark of the GSK group of companies.
PRIORIX est une marque déposée du groupe GSK.
PRIORIX é uma marca registrada do grupo de empresas GSK.
PRIORIX является товарным знаком группы компаний GSK.

WHO Product Information
Version number: GDS11-12/WHO Insert 02 / Date of issue: 13 January 2014
©2014 GSK group of companies

Manufacturer:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
PRIORIX™, powder and diluent for solution for injection
Measles, Mumps and Rubella vaccine (live)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
After reconstitution, 1 dose (0.5 ml) contains:

Live attenuated measles virus[1] (Schwarz strain)	not less than $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]
Live attenuated mumps virus[1] (RIT 4385 strain, derived from Jeryl Lynn strain)	not less than $10^{3.7}$ $CCID_{50}$[3]
Live attenuated rubella virus[2] (Wistar RA 27/3 strain)	not less than $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]

[1] produced in chick embryo cells
[2] produced in human diploid (MRC-5) cells
[3] Cell Culture Infective Dose 50%

PRIORIX™ meets the World Health Organization requirements for manufacture of biological substances and for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccines (live).

3. PHARMACEUTICAL FORM
Powder and diluent for solution for injection

4. CLINICAL PARTICULARS
4.1 Therapeutic indications
PRIORIX™ is indicated for the active immunisation against measles, mumps and rubella.

4.2 Posology and method of administration
Posology
A single dose (0.5 ml) of the reconstituted vaccine is recommended.
In countries where the incidence and mortality from measles is high in the first year of life, the recommended age for immunization using MMR is at 9 months of age (270 days) or soon after (see also section **4.4**). In countries where measles infection occurs later in life (due to sustained high vaccine coverage), the age of immunization can be moved to 12-15 months. A second opportunity is needed both to increase the chance that every child receives at least one dose of measles-containing vaccine and to increase the proportion of the population that is fully immunized. The second dose of measles-containing vaccine can be given through routine or supplemental activities.

Method of administration
PRIORIX™ is for subcutaneous injection, although it can also be given by intramuscular injection. (see section **4.4**).

4.3 Contraindications
As with other vaccines, the administration of PRIORIX™ should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a contra-indication for vaccination.
PRIORIX™ is contra-indicated in subjects with known systemic hypersensitivity to neomycin or to any other component of the vaccine (see also section **4.4**). A history of contact dermatitis to neomycin is not a contra-indication.
PRIORIX™ should not be given to subjects with impaired immunefunction. These include patients with primary or secondary immunodeficiencies.
However, measles, mumps, rubella combined vaccines can be given to asymptomatic HIV-infected persons without adverse consequences to their illness and may be considered for those who are symptomatic.
It is contra-indicated to administer PRIORIX™ to pregnant women. Furthermore, pregnancy should be avoided for three months after vaccination (see section **4.6.)**

4.4 Special warnings and precautions for use
Alcohol and other disinfecting agents must be allowed to evaporate from the skin before injection of the vaccine since they can inactivate the attenuated viruses in the vaccine.
Limited protection against measles may be obtained by vaccination up to 72 hours after exposure to natural measles.
Infants below 12 months of age may not respond sufficiently to the measles component of the vaccine, due to the possible persistence of maternal measles antibodies. This should not preclude the use of the vaccine in younger infants (<12 months) since vaccination may be indicated in some situations such as high-risk areas. In these circumstances revaccination at or after 12 months of age should be considered.
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.
The measles and mumps components of the vaccine are produced in chick embryo cell culture and may therefore contain traces of egg protein. Persons with a history of anaphylactic, anaphylactoid, or other immediate reactions (e.g. generalised urticaria, swelling of the mouth and throat, difficulty breathing, hypotension, or shock) subsequent to egg ingestion may be at an enhanced risk of immediate-type hypersensitivity reactions after vaccination, although these types of reactions have been shown to be very rare. Individuals who have experienced anaphylaxis after egg ingestion should be vaccinated with extreme caution, with adequate treatment for anaphylaxis on hand should such a reaction occur.
PRIORIX™ should be given with caution to persons with a history or family history of allergic diseases or those with a history or family history of convulsions.
Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
Transmission of measles and mumps virus from vaccines to susceptible contacts has never been documented.
Pharyngeal excretion of the rubella virus is known to occur about 7 to 28 days after vaccination with peak excretion around the 11th day. However there is no evidence of transmission of this excreted vaccine virus to susceptible contacts.
A limited number of subjects received PRIORIX™ intramuscularly. An adequate immune response was obtained for all three components. (See section **4.2**.)
PRIORIX™ SHOULD UNDER NO CIRCUMSTANCES BE ADMINISTERED INTRAVASCULARLY.
Cases of worsening of thrombocytopenia and recurrence of thrombocytopenia in subjects who suffered thrombocytopenia after the first dose have been reported following vaccination with live measles, mumps and rubella vaccines. In such cases, the risk-benefit of immunising with PRIORIX™ should be carefully evaluated.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
If tuberculin testing has to be done it should be carried out before or simultaneously with vaccination since it has been reported that live measles (and possibly mumps) vaccine may cause a temporary depression of tuberculin skin sensitivity. This anergy may last for 4-6 weeks and tuberculin testing should not be performed within that period after vaccination to avoid false negative results.
Studies have shown that PRIORIX™ can be administered at the same time as the live attenuated varicella vaccine (Varilrix™) if separate injection sites are used.
Although data on the concomitant administration of PRIORIX™ and other vaccines are not yet available, it is generally accepted that measles mumps and rubella combined vaccine may be given at the same time as the oral polio vaccine (OPV) or inactivated polio vaccine (IPV), the injectable trivalent diphtheria, tetanus and pertussis vaccines (DTPw/DTPa) and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) if separate injection sites are used.
If PRIORIX™ cannot be given at the same time as other live attenuated vaccines, an interval of at least one month should be left between both vaccinations.
In subjects who have received human gammaglobulins or a blood transfusion, vaccination should be delayed for at least three months because of the likelihood of vaccine failure due to passively acquired mumps, measles and rubella antibodies.
PRIORIX™ may be given as a booster dose in subjects who have previously been vaccinated with another measles mumps and rubella combined vaccine.

4.6 Pregnancy and lactation
Pregnancy
It is contra-indicated to administer PRIORIX™ to pregnant women. Furthermore, pregnancy should be avoided for three months after vaccination.

Lactation
There is no human data regarding use in breast-feeding women. Persons can be vaccinated where the benefit outweighs the risk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
The vaccine is unlikely to produce an effect on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects
Frequencies are reported as:
Very common: ≥ 10%
Common: ≥ 1% and < 10%
Uncommon: ≥ 0.1% and < 1%
Rare: ≥ 0.01% and < 0.1%
Very rare: < 0.01%
In controlled clinical studies, signs and symptoms were actively monitored during a 42-day follow-up period. The vaccinees were also requested to report any clinical events during the study period.
The safety profile presented below is based on a total of approximately 12000 subjects administered PRIORIX™ in clinical trials.

Infections and infestations:
Uncommon: otitis media
Common: upper respiratory tract infection

Blood and lymphatic system disorders:
Uncommon: lymphadenopathy

Immune system disorders:
Rare: allergic reactions

Metabolism and nutrition disorders:
Uncommon: anorexia

Psychiatric disorders:
Uncommon: nervousness, abnormal crying, insomnia

Nervous system disorders:
Rare: febrile convulsions

Eye disorders:
Uncommon: conjunctivitis

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:
Uncommon: bronchitis, cough

Gastrointestinal disorders:
Uncommon: parotid gland enlargement, diarrhoea, vomiting

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Common: rash

General disorders and administration site conditions:
Very common: redness at the injection site, fever ≥38°C (rectal) or ≥37.5°C (axillary/oral)
Common: pain and swelling at the injection site, fever >39.5°C (rectal) or >39°C (axillary/oral)
In general, the frequency category for adverse reactions was similar for the first and second vaccine doses. The exception to this was pain at the injection site which was "Common" after the first vaccine dose and "Very common" after the second vaccine dose.
During post-marketing surveillance, the following reactions have been reported additionally in temporal association with PRIORIX™ vaccination:

Infections and infestations:
Meningitis

Blood and lymphatic system disorders:
Thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura

Immune system disorders:
Anaphylactic reactions

Nervous system disorders:
Transverse myelitis, Guillain Barré syndrome, peripheral neuritis, encephalitis*

471277

Priorix™

This PDF has been verified using PitStop 12
PDF is PDF/X-4 compliant and GSK compliant for Leaflet workflow

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Erythema multiforme

Musculoskeletal and connective tissue disorders:
Arthralgia, arthritis

General disorders and administration site conditions:
Kawasaki syndrome

* Encephalitis has been reported with a frequency below 1 per 10 million doses. The risk of encephalitis following administration of the vaccine is far below the risk of encephalitis caused by natural diseases (measles: 1 in 1000 to 2000 cases; rubella: approximately 1 in 6000 cases).

In rare cases a mumps-like condition with an abbreviated incubation period cannot be ruled out. In isolated cases transient, painful swelling of the testicles has been reported after combined mumps, measles, rubella vaccination.

In rare cases a measles-like syndrome has been reported following vaccination with PRIORIX™.

Accidental intravascular administration may give rise to severe reactions or even shock. Immediate measures depend on the severity of the reaction.(see section **4.4**).

In the comparative studies, a statistically significant lower incidence of local pain, redness and swelling was reported with PRIORIX™ compared with the comparator. The incidence of other adverse reactions listed above were similar in both vaccines.

4.9 Overdose
Cases of overdose (up to 2 times the recommended dose) have been reported during post-marketing surveillance. No adverse events have been associated to the overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
In clinical studies PRIORIX™ has been demonstrated to be highly immunogenic.

Antibodies against measles were detected in 98.0%, against mumps in 96.1% and against rubella in 99.3% of previously seronegative vaccinees.

In comparative studies, antibodies against measles, mumps and rubella were detected in 98.7%, 95.5% and 99.5% of previously seronegative vaccinees who received PRIORIX™ compared to 96.9%, 96.9% and 99.5% in the group receiving a commercially available measles mumps and rubella combined vaccine.

Subjects followed up to 12 months following vaccination all remained seropositive for anti-measles and anti-rubella antibodies. 88.4% were still seropositive at month 12 for anti-mumps antibody. This percentage is in line with what was observed for the commercially available measles, mumps and rubella combined vaccine (87%).

5.2 Pharmacokinetic properties
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Preclinical safety data
Not applicable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of excipients
Vaccine: Amino acids, lactose, mannitol, neomycin sulphate (traces), sorbitol.
Diluent: Water for injections.

6.2 Incompatibilities
PRIORIX™ should not be mixed with other vaccines in the same syringe.

6.3 Shelf Life
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

6.4 Special precautions for storage
The powder should be stored in a refrigerator between +2°C and +8°C.
The diluent can be stored in a refrigerator or at ambient temperature.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

During transport, recommended conditions of storage should be respected, particularly in hot climates.

According to WHO recommendations, once the vaccine has been reconstituted, it should be maintained between +2°C to +8°C and protected from the sunlight; the vial must be discarded at the end of each immunisation session or after 6 hours from reconstitution, whichever comes first.

6.5 Nature and contents of container
PRIORIX™ is presented as a whitish to slightly pink powder contained in a vial (Type I glass). The sterile diluent is clear and colourless and presented in ampoule (Type I glass).
PRIORIX™ is available in 1 dose or 2 doses presentations.

6.6 Special precautions for disposal and other handling
The diluent and reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspects prior to administration. In the event of either being observed, discard the diluent or reconstituted vaccine.

The vaccine must be reconstituted by adding the entire contents of the supplied container of diluent to the vial containing the powder. After the addition of the diluent to the powder, the mixture should be well shaken until the powder is completely dissolved in the diluent.
Due to minor variation of its pH, the reconstituted vaccine may vary in colour from clear peach to fuchsia pink without deterioration of the vaccine potency.

After reconstitution:
1 dose presentation:
Inject the entire content of the vial, using a new needle for administration.
2 doses presentation:
When using a multidose vial, each dose of 0.5 ml should be withdrawn using a sterile needle and syringe; precautions should be taken to avoid contamination of the contents. A new needle should be used to administer each individual dose of the vaccine.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6.7 Vaccine Vial Monitor (see VVM pictogram at the end of the leaflet)
The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the cap used for all PRIORIX™ batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the cap of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the glass container should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event PRIORIX™ has not been stored in compliance with these storage instructions. Furthermore GlaxoSmithKline Biologicals assumes no responsibility in case a VVM is defective for any reason.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
PRIORIX™, poudre et solvant pour solution injectable
Vaccin (vivant) contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Virus de la rougeole vivant atténué[1] (souche Schwarz)	au moins $10^{8.0}$ $CICC_{50}$[3]
Virus des oreillons vivant atténué[1] (souche RIT 4385 issue de la souche Jeryl Lynn)	au moins $10^{4.2}$ $CICC_{50}$[3]
Virus de la rubéole vivant atténué[1] (souche Wistar RA 27/3)	au moins $10^{3.0}$ $CICC_{50}$[3]

[1] produit sur cellules d'embryon de poulet
[2] produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)
[3] dose infectant 50% des cultures cellulaires

PRIORIX™ est conforme aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la fabrication des substances biologiques et pour les vaccins rougeole-oreillons-rubéole et les vaccins (vivants) combinés.

3. FORME PHARMACEUTIQUE
Poudre et solvant pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
PRIORIX™ est indiqué pour l'immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie
La posologie recommandée est une dose unique (0,5 ml) du vaccin reconstitué.

Dans les pays où l'incidence de rougeole et la mortalité due à la maladie sont élevées au cours de la première année de vie, l'âge recommandé pour la vaccination ROR est 9 mois (270 jours) ou peu après (voir également rubrique **4.4**). Dans les pays où l'infection rougeoleuse survient plus tard dans la vie (en raison d'une couverture vaccinale élevée soutenue), la vaccination peut être effectuée à l'âge de 12-15 mois. Une seconde opportunité est nécessaire, à la fois pour augmenter la possibilité que tous les enfants reçoivent au moins une dose d'un vaccin contenant la valence rougeole et pour augmenter le pourcentage de la population totalement immunisée. La seconde dose du vaccin contenant la valence rougeole peut être administrée dans le cadre des vaccinations de routine ou en vaccination supplémentaire.

Mode d'administration
PRIORIX™ est administré en injection sous-cutanée, mais peut également être administré en injection intramusculaire (voir rubrique **4.4**).

4.3 Contre-indications
Comme avec les autres vaccins, l'administration de PRIORIX™ doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu. Cependant, la présence d'une infection mineure ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

PRIORIX™ est contre-indiqué chez les sujets présentant une hypersensibilité systémique connue à la néomycine ou à un autre composant du vaccin (voir également rubrique **4.4**). Des antécédents de dermatite de contact due à la néomycine ne constituent pas une contre-indication.

PRIORIX™ ne doit pas être administré chez les sujets immunodéprimés, y compris les patients présentant un déficit immunitaire primaire ou secondaire.

Cependant, les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole peuvent être administrés aux patients présentant une infection par le VIH asymptomatique, sans conséquences délétères sur leur maladie, et peuvent être envisagés chez les patients symptomatiques.

L'administration de PRIORIX™ est contre-indiquée chez la femme enceinte. De plus, une grossesse doit être évitée pendant les trois mois suivant la vaccination (voir rubrique **4.6**).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Avant d'injecter le vaccin, attendre que l'alcool et les autres agents désinfectants se soient évaporés de la peau car ils pourraient inactiver les virus atténués contenus dans le vaccin.

La vaccination pratiquée jusqu'à 72 heures après l'exposition à la rougeole naturelle peut conférer une protection limitée contre la maladie.

Les nourrissons âgés de moins de 12 mois peuvent ne pas présenter une réponse suffisante à la valence rougeole du vaccin en raison de la persistance possible d'anticorps maternels contre la rougeole. Cela ne doit pas empêcher l'utilisation du vaccin chez les jeunes enfants (moins de 12 mois) puisque la vaccination peut être indiquée dans certaines situations telles que les régions à haut risque. Dans ce cas, une nouvelle vaccination à partir de l'âge de 12 mois doit être envisagée.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le rare cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Les valences rougeole et oreillons du vaccin sont produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet et peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf. Les sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique, anaphylactoïde ou d'autres réactions immédiates (par exemple urticaire généralisé, œdème bucco-pharyngé, difficultés respiratoires, hypotension ou choc) suite à l'ingestion d'œufs peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité immédiate après la vaccination, bien que ce type de réaction soit très rare. La plus grande prudence est recommandée pour la vaccination de sujets ayant présenté une anaphylaxie après l'ingestion d'œufs et il est recommandé de disposer d'un traitement approprié en cas de réaction anaphylactique.

PRIORIX™ doit être administré avec prudence chez les sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladies allergiques ou de convulsions.

Une syncope (évanouissement) peut se produire après, ou même avant, toute vaccination en réaction psychogène à l'injection avec aiguille. Il est important de prévoir les procédures nécessaires pour éviter les blessures consécutives à une perte de connaissance.

Aucun cas de transmission des virus de la rougeole et des oreillons des sujets vaccinés à des contacts sensibles n'a été documenté. Bien qu'il soit connu qu'une excrétion pharyngée du virus de la rubéole se produit 7 à 28 jours après la vaccination, avec un pic d'excrétion vers le 11ème jour, il n'a pas été mis en évidence de transmission du virus vaccinal excrété à des contacts sensibles.

Un nombre limité de sujets a reçu PRIORIX™ par voie intramusculaire. Une réponse immunitaire adéquate a été obtenue pour les trois valences (voir rubrique **4.2.**).

PRIORIX™ NE DOIT EN AUCUN CAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

Des cas d'aggravation et de récurrence d'une thrombopénie chez des patients ayant présenté une thrombopénie après la première dose ont été rapportés après la vaccination avec des vaccins vivants rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas, le rapport bénéfices-risques de la vaccination avec PRIORIX™ doit être soigneusement évalué.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Si un test tuberculinique doit être pratiqué, il doit être réalisé avant la vaccination ou en même temps que celle-ci car il a été rapporté que le vaccin vivant contre la rougeole (et éventuellement contre les oreillons) peut entraîner une diminution transitoire de la sensibilité cutanée à la tuberculine. Cette anergie pouvant durer 4 à 6 semaines, le test tuberculinique ne doit pas être pratiqué au cours de cette période suivant la vaccination pour éviter des résultats faussement négatifs.
Les études ont montré que PRIORIX™ peut être administré en même temps que le vaccin antivaricelleux vivant atténué (Varilrix™) en utilisant des sites d'injection différents.

Bien que les données concernant l'administration concomitante de PRIORIX™ et d'autres vaccins ne soient pas encore disponibles, il est généralement reconnu que le vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole peut être administré en même temps que le vaccin poliomyélitique oral (VPO) ou le vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), les vaccins trivalents injectables contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTCa/DTCa) et le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) si des sites d'injection différents sont utilisés.

Si PRIORIX™ ne peut pas être administré en même temps que d'autres vaccins vivants atténués, un intervalle d'au moins un mois doit être respecté entre les deux vaccinations.

La vaccination doit être différée d'au moins trois mois chez les sujets ayant reçu des gammaglobulines humaines ou une transfusion sanguine, en raison de la probabilité d'échec vaccinal dû aux anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole acquis de façon passive.

PRIORIX™ peut être administré en dose de rappel chez les sujets ayant été vaccinés antérieurement avec un autre vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole.

4.6 Grossesse et allaitement
Grossesse
L'administration de PRIORIX™ est contre-indiquée chez la femme enceinte. De plus, une grossesse doit être évitée pendant les trois mois suivant la vaccination.

Allaitement
Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de PRIORIX™ pendant l'allaitement. La vaccination peut être pratiquée si le bénéfice est supérieur au risque.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Il est peu probable que le vaccin ait un effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables
Les fréquences sont définies comme :

Très fréquent :	≥ 10 %
Fréquent :	≥ 1 % < 10 %
Peu fréquent :	≥ 0,1 % < 1 %
Rare :	≥ 0,01 % < 0,1 %
Très rare :	< 0,01 %

Dans les études cliniques contrôlées, les signes et symptômes ont été surveillés activement pendant une période de suivi de 42 jours. Il était également demandé aux sujets vaccinés de rapporter tous les événements cliniques survenant pendant la période d'étude.

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur les données d'environ 12 000 sujets ayant reçu PRIORIX™ dans les études cliniques.

Infections et infestations :
Peu fréquent : otite moyenne
Fréquent : infection respiratoire haute

Affections hématologiques et du système lymphatique
Peu fréquent : adénopathie

Affections du système immunitaire
Rare : réactions allergiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquent : anorexie

Affections psychiatriques
Peu fréquent : nervosité, pleurs anormaux, insomnie

Affections du système nerveux
Rare : convulsions fébriles

Affections oculaires :
Peu fréquent : conjonctivite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : bronchite, toux

Affections gastro-intestinales
Peu fréquent : tuméfaction de la glande parotide, diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : éruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : rougeur au site d'injection, fièvre ≥ 38°C (température rectale) ou ≥ 37,5°C (température axillaire/buccale)
Fréquent : douleur et œdème au site d'injection, fièvre > 39,5°C (température rectale) ou > 39°C (température axillaire/buccale)

En général, la catégorie de fréquence des effets indésirables a été similaire avec la première et la seconde doses du vaccin. L'exception a été la douleur au site d'injection, qui a été « fréquente » après la première dose du vaccin et « très fréquente » après la seconde dose.

Dans le cadre de la vaccinovigilance après la mise sur le marché, les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés en association temporelle avec la vaccination par PRIORIX™ :

Infections et infestations
Méningite

Affections hématologiques et du système lymphatique
Thrombopénie, purpura thrombopénique

Affections du système immunitaire
Réactions anaphylactiques

Affections du système nerveux
Myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, névrite périphérique, encéphalite*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Erythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Arthralgies, arthrite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Syndrome de Kawasaki

* Des cas d'encéphalite ont été rapportés à une fréquence inférieure à 1 pour 10 millions de doses. Le risque d'encéphalite après l'administration du vaccin est très inférieur au risque d'encéphalite causée par les maladies naturelles (rougeole : 1 sur 1 000 à 2 000 cas ; rubéole : environ 1 sur 6 000 cas).

Dans de rares cas, une affection ressemblant aux oreillons avec une période d'incubation raccourcie ne peut pas être exclue. Des cas isolés de gonflement douloureux transitoire des testicules ont été rapportés après l'administration d'un vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole.

Dans de rares cas, un syndrome de type rougeole a été rapporté après la vaccination avec PRIORIX™.

Une administration intravasculaire accidentelle peut entraîner des réactions sévères, voire un choc. Les mesures immédiates dépendent de la sévérité de la réaction (voir rubrique **4.4**).

Dans les études comparatives, l'incidence de douleur locale, de rougeur et de gonflement a été significativement plus faible avec PRIORIX™ qu'avec le comparateur. L'incidence des autres effets indésirables mentionnés ci-dessus a été similaire avec les deux vaccins.

4.9 Surdosage
Des cas de surdosage (jusqu'à 2 fois la dose recommandée) ont été rapportés dans le cadre de la vaccinovigilance. Aucun événement indésirable n'a été associé au surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
PRIORIX™ a été hautement immunogène dans les études cliniques.

Les taux de séroconversion ont été de 98,0 % pour la rougeole, 96,1 % pour les oreillons et 99,3 % pour la rubéole.

Dans les études comparatives, des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été détectés chez 98,7 %, 95,5 % et 99,5 % des sujets séronégatifs avant la vaccination ayant reçu PRIORIX™, versus 96,9 %, 96,9 % et 99,5 % dans le groupe recevant un vaccin ROR commercialisé.

Les sujets suivis pendant une période allant jusqu'à 12 mois après la vaccination sont tous restés séropositifs pour les anticorps antirougeoleux et antirubéoleux ; 88,4 % étaient toujours positifs pour les anticorps anti-ourliens 12 mois après la vaccination. Ce pourcentage concorde avec celui qui avait été observé pour les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole commercialisés (87 %).

5.2 Propriétés pharmacodynamiques
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité préclinique
Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients
Vaccin : acides aminés, lactose, mannitol, sulfate de néomycine (traces), sorbitol.
Solvant : eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités
PRIORIX™ ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

6.3 Durée de conservation
La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation
La poudre doit être conservée au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.
Le solvant peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Pendant le transport, les conditions de conservation recommandées doivent être respectées, en particulier dans les pays chauds.

Conformément aux recommandations de l'OMS, une fois reconstitué, le vaccin doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C à l'abri des rayons solaires ; le flacon doit être éliminé à la fin de chaque session d'immunisation ou 6 heures après la reconstitution, selon la première occurrence.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
PRIORIX™ se présente sous forme de poudre blanchâtre à légèrement rose contenue dans un flacon (verre de type I). Le solvant stérile, incolore et limpide, est présenté en ampoule (verre de type I) pérremplie.
PRIORIX™est présenté en boîtes contenant 1 dose ou 2 doses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation
Avant l'administration, le solvant et le vaccin reconstitué doivent être inspectés visuellement pour rechercher la présence de particules étrangères et/ou une altération de l'aspect physique. Si l'une de ces anomalies est observée, le solvant ou le vaccin reconstitué ne doivent pas être utilisés.

Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant la totalité du contenu du récipient de solvant fourni dans le flacon contenant la poudre. Après avoir ajouté le solvant à la poudre, bien agiter le mélange jusqu'à dissolution complète de la poudre. En raison de variations mineures du pH du vaccin reconstitué, la couleur peut varier de pêche clair à rose fushia, sans altération de l'efficacité du vaccin.

Après la reconstitution :
Présentation unidose :
Injecter la totalité du flacon en utilisant une aiguille neuve.
Présentation en 2 doses :
En cas d'utilisation d'un flacon multidoses, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles ; des précautions doivent être prises pour éviter la contamination de la solution. Chaque dose de vaccin doit être administrée avec une aiguille neuve.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6.7 Pastille de contrôle du vaccin (voir le pictogramme de la PCV à la fin de la notice)
La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie du bouchon utilisé pour tous les lots de PRIORIX™ fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui apparaît sur le bouchon du flacon est une PCV. C'est une pastille sensible à la température au cours du temps qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Vérifier le carré central. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré est plus claire que celle de l'anneau, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré central est de la même couleur que l'anneau ou plus foncé que l'anneau, le récipient en verre doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si PRIORIX™ n'a pas été conservé conformément à ces instructions de conservation. D'autre part, GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité dans le cas où une PCV serait défectueuse, pour quelque raison que ce soit.

1. NOME DO MEDICAMENTO
PRIORIX™, pó e solvente para solução injetável
Vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (vivas vivo)

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA
Após a reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus vivos atenuados do sarampo[1] (cepa Schwarz)	não menos do que $10^{8.0}$ $CCID_{50}$[3]
Vírus vivos atenuados da caxumba[1] (cepa RIT 4385, derivada da cepa Jeryl Lynn)	não menos do que $10^{4.2}$ $CCID_{50}$[3]
Vírus vivos atenuados de rubéola[1] (cepa Wistar RA 27/3)	não menos do que $10^{3.0}$ $CCID_{50}$[3]

[1] produzidas em células de embrião de galinha
[2] produzidas em células diplóides humanas MRC-5
[3] dose infectante em cultura de células 50%

A PRIORIX™ está em conformidade com os requisitos da Organização Mundial da Saúde para a fabricação de substâncias biológicas e para a fabricação de vacinas contra o sarampo, caxumba e rubéola, e vacinas combinadas (de vírus vivo).

3. FORMA FARMACÊUTICA
Pó e diluente para solução injetável.

4. DETALHES CLÍNICOS
4.1 Indicações terapêuticas
A PRIORIX™ é indicada para a imunização ativa contra o sarampo, a caxumba e a rubéola.

4.2 Posologia e administração
Posologia
Recomenda-se a administração de uma dose única (0,5 ml) da vacuna reconstituída.

Em países onde a incidência e a mortalidade por sarampo são elevadas no primeiro ano de vida, a idade recomendada para imunização com a tríplice viral é de 9 meses de idade (270 dias) ou brevemente após (consulte também a seção **4.4**). Em países onde a infecção por sarampo ocorre mais tarde na vida (devido à alta cobertura sustentada da vacina), a idade da imunização pode ser mudada para 12-15 meses.
A segunda oportunidade é necessária tanto para aumentar a chance de que toda criança receba pelo menos uma dose da vacina contendo sarampo, como para aumentar a proporção da população que fica completamente imunizada. A segunda dose da vacina contendo sarampo pode ser aplicada durante a atividade de vacinação rotineira ou em atividades complementares.

Método de administração
A PRIORIX™ deve ser administrada por via subcutânea, embora possa ser administrada por via intramuscular (consulte a seção **4.4**).

4.3 Contraindicações
Assim como ocorre com outras vacinas, a administração de PRIORIX™ deve ser adiada em indivíduos apresentando doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, no entanto, não é uma contraindicação para a vacinação.

A PRIORIX™ é contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade sistêmica e conhecida à neomicina ou a qualquer outro componente da vacina (consulte também a seção **4.4**). Um histórico de dermatite de contato à neomicina não é uma contraindicação.
A PRIORIX™ não deve ser aplicada em indivíduos com a função imunológica comprometida. Isto inclui pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias.
No entanto, as vacinas combinadas contra sarampo, caxumba e rubéola podem ser aplicadas em pessoas assintomáticas infectadas pelo vírus HIV sem consequências adversas para a saúde, e a aplicação das vacinas também pode ser considerada em indivíduos que são sintomáticos.
É contraindicado administrar PRIORIX™ em gestantes. Além disso, a gravidez deve ser evitada por três meses após a vacinação (consulte a seção **4.6**)

4.4 Advertências especiais e precauções no uso
Deve-se permitir que o álcool e outros agentes desinfetantes usados na pele evaporem antes da aplicação da vacina, uma vez que podem inativar os vírus atenuados na vacina.
Com a vacinação, pode-se obter proteção limitada contra o sarampo em até 72 horas após a exposição ao sarampo natural.
Bebês com idade inferior a 12 meses podem não responder adequadamente ao componente de sarampo da vacina, devido à possível persistência de anticorpos maternos ao sarampo. Isto não deve impedir o uso da vacina em bebês mais jovens (< 12 meses), já que a vacinação pode ser indicada em algumas situações tais como, áreas de alto risco. Nestas circunstâncias, uma nova vacinação aos 12 meses de idade ou mais, deve ser considerada.
Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento e supervisão médica apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis caso ocorra um raro evento anafilático após a administração da vacina.
Os componentes de sarampo e caxumba da vacina são produzidos em culturas de células de embrião de galinha e, portanto, podem conter traços de proteínas do ovo. Indivíduos com histórico de reações anafiláticas, anafilactóides ou outras reações imediatas (por exemplo, urticária generalizada, inchaço da boca e garganta, dificuldade respiratória, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos podem correr um risco aumentado de reações de hipersensibilidade imediata após a vacinação, embora estes tipos de reações demonstraram ser muito raros. Indivíduos com histórico de anafilaxia após a ingestão de ovos, devem ser vacinados com extrema cautela, e um tratamento adequado para anafilaxia deve estar à disposição no caso de uma reação.
A PRIORIX™ deve ser administrada com cautela em pessoas com histórico ou história familiar de doenças alérgicas, ou em pessoas com histórico ou história familiar de convulsões.
Sincopes (desmaios) podem ocorrer depois, ou até mesmo antes, de qualquer vacinação como uma reação psicogênica à agulha das injeções. É importante a utilização de procedimentos para evitar lesões causadas por desmaios.
A transmissão dos vírus do sarampo e caxumba dos vacinados para contatos suscetíveis nunca foi documentada. Sabe-se que a excreção faríngea do vírus da rubéola ocorre cerca de 7 a 28 dias após a vacinação, com um pico de excreção em torno do 11º dia. No entanto, não existem evidências de transmissão deste vírus excretado da vacina para contatos suscetíveis.
Um número limitado de indivíduos recebeu PRIORIX™ por via intramuscular. Uma resposta imune adequada foi obtida para todos os três componentes (consulte a seção **4.2**).

A PRIORIX™ NÃO DEVE SER ADMINISTRADA, EM CIRCUNSTÂNCIA ALGUMA, POR VIA INTRAVASCULAR.

Foram registrados, após a vacinação de vírus vivo contra o sarampo, caxumba e rubéola, casos de agravamento da trombocitopenia e recorrência da mesma em pacientes que sofreram trombocitopenia após a primeira dose. Nestes casos, o fator de risco-benefício da imunização com PRIORIX™ deve ser avaliado cuidadosamente.

4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação
Se for necessário realizar testes de tuberculina, estes devem ser feitos antes ou simultaneamente à vacinação, já que houve relatos de que vacinas contra o sarampo (e possivelmente contra a caxumba) de vírus vivo podem causar uma depressão temporária da sensibilidade superficial da tuberculina. Esta anergia pode durar por 4-6 semanas e, portanto, os testes de tuberculina não devem ser realizados dentro desse período de tempo após a vacinação, para evitar resultados falso-negativos.
Estudos demonstraram que a PRIORIX™ pode ser administrada ao mesmo tempo que a vacina contra varicela de vírus vivo atenuado (Varilrix™) se as vacinas forem aplicadas em diferentes locais de injeção.
Embora os dados sobre a administração concomitante de PRIORIX™ e outras vacinas ainda não estejam disponíveis, geralmente é aceito que a vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola pode ser administrada ao mesmo tempo em que a vacina oral contra a poliomielite (VOP) ou vacina inativada contra a poliomielite (VIP), vacinas injetáveis trivalentes contra difteria, tétano e coqueluche (DTPw/DTPa) e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) se forem aplicadas em diferentes locais de injeção.
Se a PRIORIX™ não puder ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas de vírus vivo atenuado, um intervalo de pelo menos um mês deverá transcorrer entre as duas vacinações.
Em indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou uma transfusão de sangue, a vacinação deve ser adiada por pelo menos três meses, já que existe a probabilidade de falha da vacina devido a anticorpos passivamente adquiridos contra caxumba, sarampo e rubéola.
A PRIORIX™ pode ser administrada como dose de reforço em indivíduos que foram previamente vacinados com uma outra vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola.

4.6 Gravidez e amamentação
Gravidez
É contraindicado administrar PRIORIX™ em gestantes. Além disso, a gravidez deve ser evitada por três meses após a vacinação.
Amamentação
Não há registro de dados em seres humanos referentes ao uso da vacina em lactantes. As pessoas podem ser vacinadas quando o benefício superar o risco.

4.7 Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
É improvável que a vacina cause algum efeito na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis
As frequências são informadas como sendo:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Raro:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito raro:	< 0,01%

Em estudos clínicos controlados, os sinais e sintomas foram monitorados ativamente durante um período de acompanhamento de 42 dias. Os vacinados também foram solicitados a relatar quaisquer eventos clínicos durante o período de estudo.

O perfil de segurança apresentado a seguir baseia-se em um total de aproximadamente 12.000 indivíduos que receberam PRIORIX™ em testes clínicos.

Infecções e infestações:
Incomum: otite média
Comum: infecção do trato respiratório superior

Distúrbios do sistema circulatório e linfático:
Incomum: linfadenopatia

Distúrbios no sistema imune:
Raro: reações alérgicas

Distúrbios metabólicos e nutricionais:
Incomum: anorexia

Distúrbios psiquiátricos:
Incomum: nervosismo, choro anormal, insônia

Distúrbios do sistema nervoso:
Raro: convulsões febris

Distúrbios oculares:
Incomum: conjuntivite

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Incomum: bronquite, tosse

Distúrbios gastrointestinais:
Incomum: hipertrofia da glândula parótida, diarréia, vômito

Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos:
Comum: erupção cutânea

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Muito comum: vermelhidão no local da injeção, febre ≥ 38°C (retal) ou ≥ 37,5°C (axilar/oral)
Comum: dor e edema no local da injeção, febre > 39,5°C (retal) ou > 39°C (axilar/oral)

Em geral, a categoria de frequência de reações adversas foi semelhante para a primeira e segunda dose da vacina. A exceção foi dor no local da injeção, que foi classificada como "Comum" após a primeira vacina e como "Muito comum" após a segunda dose da vacina.

Durante o acompanhamento pós-comercialização, foram registradas as seguintes reações adicionais em associação temporal com a vacinação com PRIORIX™ :

Infecções e infestações:
Meningite

Distúrbios do sistema circulatório e linfático:
Trombocitopenia, púrpura trombocitopênica

Distúrbios no sistema imune:
Reações anafiláticas

Distúrbios do sistema nervoso:
Mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, neurite periférica, encefalite*

Distúrbios cutâneos e dos tecidos subcutâneos:
Eritema multiforme

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:
Artralgia, artrite

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Síndrome de Kawasaki
* Encefalite tem sido registrada com frequência inferior a 1 em 10 milhões de doses. O risco de encefalite após a administração da vacina é muito inferior ao risco de encefalite causada por doenças naturais (sarampo: 1 em 1.000 a 2.000 casos; rubéola: aproximadamente 1 em 6.000 casos).

Em casos raros, uma condição similar à caxumba com um período de incubação abreviado não pode ser descartada. Em casos isolados, foi registrado um inchaço doloroso transitório dos testículos após a aplicação da vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola.

Em casos raros, foi registrada uma síndrome semelhante ao sarampo após a vacinação com PRIORIX™.

A administração intravascular acidental pode dar origem a reações graves ou mesmo causar choque. As medidas imediatas a serem adotadas dependem da gravidade da reação (consulte a seção **4.4**).
Nos estudos comparativos, foi registrada uma incidência significativa estatisticamente inferior de dor local, rubor e edema com PRIORIX™ em contraposição ao comparador. A incidência de outras reações adversas relacionadas acima foram semelhantes para as duas vacinas.

4.9 Superdosagem
Foram registrados casos de superdosagem (até duas vezes a dose recomendada) durante o acompanhamento pós-comercialização. Nenhum evento adverso foi associado à superdosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propriedades farmacodinâmicas
A PRIORIX™ demonstrou ser altamente imunogênica nos estudos clínicos.

Foram detectados anticorpos contra o sarampo em 98,0%, contra a caxumba em 96,1% e contra a rubéola em 99,3% dos vacinados anteriormente soronegativos.

Em estudos comparativos, foram detectados anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola em 98,7%, 95,5% e 99,5% dos vacinados anteriormente soronegativos que receberam PRIORIX™ comparados a 96,9%, 96,9% e 99,5% no grupo que recebeu uma vacina combinada comercialmente disponível contra sarampo, caxumba e rubéola.

Indivíduos submetidos a acompanhamento por até 12 meses após a vacinação permaneceram todos soropositivos para anticorpos antisarampo e antirubéola. 88,4% ainda eram soropositivos no 12º mês para os anticorpos anticaxumba. Esta porcentagem está de acordo com o que foi observado para outra vacina disponível comercialmente contra sarampo, caxumba e rubéola (87%).

5.2 Propriedades farmacocinéticas
A avaliação de propriedades farmacocinéticas não é necessária para vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos
Não aplicável.

6. DETALHES FARMACÊUTICOS
6.1 Lista de excipientes
Vacina: Aminoácidos, lactose, manitol, sulfato de neomicina (traços), sorbitol.
Diluente: Água para injetáveis.

6.2 Incompatibilidades
A PRIORIX™ não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

6.3 Vida útil
A data