

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 14384/QLD-ĐK  
V/v cập nhật nội dung  
về an toàn

Hà Nội, ngày 04 tháng 08 năm 2015

Kính gửi: Công ty Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd.  
Flat/RM 1401A&B 14F&27F, Caroline Center, 28 Yn Ping Road, Causeway  
Bay, HongKong.  
VPĐD: 16th Floor, Kumho Asiana Plaza, 39 đường Lê Duẩn,  
Quận 1, TP Hồ Chí Minh

Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề ngày 09/06/2015 của Công ty gửi kèm theo các tài liệu liên quan về việc cập nhật nội dung liên quan đến an toàn trong tờ hướng dẫn sử dụng đối với vắc xin đã có số đăng ký lưu hành.

Căn cứ vào Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc;

Căn cứ Thông tư 04/2008/TT-BYT ngày 25/11/2015 của Bộ y tế về việc hướng dẫn ghi nhãn thuốc.

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của Công ty,

Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty cập nhật nội dung về an toàn trong tờ hướng dẫn sử dụng đối với vắc xin MMR-II, số đăng ký QLVX - 0347 - 10.

Tờ hướng dẫn sử dụng thay đổi được phê duyệt kèm công văn có đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký vắc xin lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng, an toàn, hiệu quả đối với vắc xin lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo việc thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Cục Quản lý Dược thông báo để Công ty biết và thực hiện đúng các quy định hiện hành về sản xuất và lưu hành vắc xin./.

*Nơi nhận:*

- Như trên;
- Lưu: VP, ĐKT (HN).

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Nguyễn Việt Hùng**

THUỐC KÊ ĐƠN

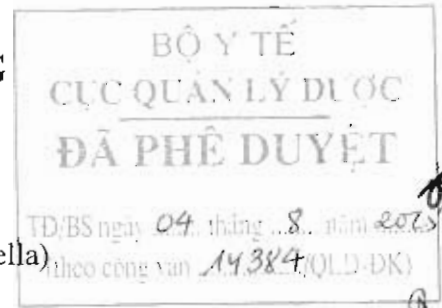


## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thuốc tiêm

**M-M-R® II**

(Vắc-xin sống vi-rút sởi, quai bị và rubella)



M-M-R® II (vắc-xin sống vi-rút sởi, quai bị và rubella) là một vắc-xin vi-rút sống dùng để tiêm phòng sởi, quai bị và rubella (sởi Đức).

M-M-R II là chế phẩm vô khuẩn đông khô của (1) ATTENUVAX® (vắc-xin sống vi-rút sởi của MSD), một dòng vi-rút sởi đã được giảm độc nhiều hơn từ chủng Edmonston giảm độc lực của Enders và tăng sinh trong môi trường nuôi cấy tế bào phôi thai gà; (2) MUMPSVAX® (vắc-xin sống vi-rút quai bị của MSD), chủng vi-rút quai bị Jeryl Lynn™ (mức độ B) tăng sinh trong môi trường nuôi cấy tế bào phôi thai gà; và (3) MERUVAX® II (vắc-xin sống vi-rút rubella của MSD), chủng vi-rút rubella sống đã giảm độc Wistar RA 27/3 tăng sinh trong môi trường nuôi cấy nguyên bào sợi lưỡng bội ở phôi người (WI-38).

Vắc-xin được tiêm dưới da sau khi hoàn nguyên. Sau khi hoàn nguyên đúng như hướng dẫn, thì liều tiêm là 0,5 mL và chứa không ít hơn một lượng tương ứng với 1.000 CCID<sub>50</sub> (liều gây nhiễm cho 50% tế bào nuôi cấy) vi-rút sởi; 12.500 CCID<sub>50</sub> vi-rút quai bị và 1.000 CCID<sub>50</sub> vi-rút rubella. Mỗi liều vắc-xin chứa 14,5 mg sorbitol; natri phosphat; 1,9 mg sucrose; natri chloride; 14,5 mg gelatin thủy phân; albumin người tái tổ hợp (<0,3 mg), <1 ppm huyết thanh phôi thai bò, những chất đệm và các thành phần môi trường cấy khác và khoảng 25 microgam neomycin. Sản phẩm không chứa chất bảo quản.

### CHỈ ĐỊNH

M-M-R II được dùng để tạo miễn dịch phòng cho cả sởi, quai bị và rubella ở trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên (xem thêm **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Đã có bằng chứng cho thấy trẻ sinh ra từ bà mẹ đã nhiễm sởi tự nhiên và người được tiêm chủng trước một tuổi có thể không tạo được mức kháng thể bền vững khi được tái chủng sau này. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc được bảo vệ sớm với khả năng không tạo được đáp ứng đầy đủ khi tái chủng về sau.

\* Nhãn hiệu đã đăng ký của Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA  
Bản quyền © 2004 MERCK & CO., INC.

Trẻ dưới 12 tháng tuổi có thể không đáp ứng với thành phần sởi của vắc-xin, vì kháng thể chống sởi từ mẹ truyền sang còn tồn dư trong hệ tuần hoàn của đứa trẻ, trẻ càng nhỏ thì khả năng chuyển đổi huyết thanh càng thấp. Có thể tiêm chủng cho trẻ ở tuổi sớm hơn đối với những quần thể thuộc vùng địa dư biệt lập hoặc tương đối hẻo lánh gặp nhiều khó khăn về hậu cần trong việc thực hiện các chương trình tiêm chủng, và ở những quần thể có một tỷ lệ đáng kể nhiễm sởi tự nhiên ở trẻ em trước 15 tháng tuổi. Trong những trường hợp kể trên, đối với những trẻ được tiêm chủng trước 12 tháng tuổi, thì phải tiêm chủng lại lúc 12-15 tháng tuổi.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Vắc-xin có thể dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Không được tiêm vào mạch máu.

Không tiêm bắp ở những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu hoặc bị rối loạn đông máu

Không được dùng globulin miễn dịch (IG) cùng với M-M-R II. (xem TƯƠNG TÁC THUỐC.)

Liều lượng cho mọi lứa tuổi là 0,5 mL tiêm dưới da, nên tiêm mặt ngoài của phía trên cánh tay.

**THẬN TRỌNG:** Cần sử dụng bơm kim tiêm vô khuẩn, không có chất bảo quản, chất sát khuẩn, và chất tẩy rửa cho mỗi lần tiêm và/hoặc hoàn nguyên vắc-xin vì các chất này có thể làm bất hoạt vắc-xin vi-rút sống. Nên dùng kim tiêm cỡ 25, 5/8”.

Chỉ dùng dung môi kèm theo để hoàn nguyên, vì dung môi này không chứa chất bảo quản hoặc các chất kháng vi-rút khác có thể làm bất hoạt vắc-xin.

Khi có thể được, cần kiểm tra xem thuốc có vẩn đục hay đổi màu trước khi tiêm không. Trước khi hoàn nguyên, vắc-xin đông khô có dạng kết tinh màu vàng nhạt. Sau khi hoàn nguyên, vắc-xin M-M-R II có màu vàng trong.

### LỊCH TIÊM CHỦNG KHUYẾN CÁO

Các đối tượng được tiêm chủng lúc 12 tháng tuổi hoặc muộn hơn, cần được tái chủng lúc 4-6 tuổi vì nguy cơ phơi nhiễm tăng cao vào thời điểm trẻ chuẩn bị vào trường tiểu học. Tái

chủng nhằm tạo ra chuyển đổi huyết thanh cho những trẻ không có đáp ứng với mũi tiêm thứ nhất.

### LỊCH TIÊM KHI CÓ DỊCH SỞI

Trẻ nhỏ từ 6-12 tháng tuổi

Cơ quan y tế địa phương có thể khuyến cáo tiêm chủng vắc-xin sởi cho trẻ từ 6-12 tháng tuổi trong các trường hợp có dịch. Quần thể này có thể không đáp ứng với các thành phần của vắc-xin. Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vắc-xin ngừa quai bị và rubella ở trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi. Trẻ càng nhỏ tuổi thì khả năng chuyển đổi huyết thanh càng thấp. Nên tiêm liều thứ hai M-M-R II cho những đứa trẻ này lúc 12-15 tháng tuổi và tái chủng lúc 4-6 tuổi.

### LỊCH TIÊM KHI CÓ DỊCH QUAI BI

Lịch tiêm chủng quai bị khi có dịch sẽ được các cơ quan y tế địa phương quy định.

### CÁC KHÓA CẢNH KHÁC KHI TIÊM CHỦNG

#### Thiếu nữ và phụ nữ trưởng thành lúc không mang thai

Có chỉ định tiêm vắc-xin rubella sống, giám độc lực cho các thiếu nữ và phụ nữ trưởng thành đang độ tuổi sinh sản chưa phơi nhiễm và không mang thai lúc tiêm, nếu tuân theo các điều cần lưu ý khi dùng (xem THẬN TRỌNG). Tiêm chủng cho phụ nữ sau dậy thì, chưa nhiễm bệnh sẽ tạo cho họ khả năng bảo vệ ngừa nhiễm rubella khi mang thai, nhờ đó phòng lây nhiễm cho thai và các tổn thương bẩm sinh do rubella.

Cần dặn phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không được có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm chủng và cần phải giải thích lý do cho thận trọng này (xem THẬN TRỌNG, Mang thai).

Nếu khả thi và nếu có các dịch vụ xét nghiệm tin cậy, có thể làm các xét nghiệm huyết thanh cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phù hợp cho việc tiêm chủng để xác định tình trạng chưa nhiễm rubella. Tuy nhiên trừ các trường hợp sàng lọc trước khi kết hôn hoặc trước khi sinh con, việc tiến hành xét nghiệm huyết thanh thường quy cho tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh sản để xác định tình trạng phơi nhiễm (qua đó chỉ tiêm vắc-xin cho phụ nữ chưa phơi nhiễm) tuy hiệu quả nhưng tốn kém. Và cũng cần tới hai lần đi khám – một lần để sàng lọc và lần kia để tiêm chủng. Vì vậy, dù không làm xét nghiệm huyết thanh trước, việc tiêm chủng cho một

phụ nữ chưa từng được tiêm chủng và biết rõ hiện không mang thai là điều chính đáng và có lẽ phù hợp hơn, đặc biệt khi chi phí làm xét nghiệm huyết thanh cao và không chắc chắn sẽ theo dõi được các phụ nữ được xác định chưa bị lây nhiễm.

Cần thông báo cho phụ nữ sau tuổi dậy thì về khả năng thường xảy ra viêm và/hoặc đau khớp tự giới hạn, 2-4 tuần sau khi tiêm chủng (xem TÁC DỤNG PHỤ).

#### Phụ nữ sau sinh

Trong nhiều trường hợp cho thấy tiêm chủng vắc-xin ngừa rubella ngay sau khi sinh cho phụ nữ chưa bị lây nhiễm là khá thuận tiện (xem THẬN TRỌNG, Lúc cho con bú).

#### CÁC QUẢN THỂ KHÁC

Nên tiêm vắc-xin vi-rút rubella sống, giảm độc lực (ví dụ như vắc-xin đơn giá ngừa rubella hoặc M-M-R II) cho trẻ trên 12 tháng tuổi chưa được tiêm vắc-xin trước đó, nếu trẻ tiếp xúc với phụ nữ mang thai chưa bị lây nhiễm để giảm nguy cơ phơi nhiễm cho phụ nữ mang thai.

Những người dự định đi du lịch nước ngoài, nếu chưa có miễn dịch thì có thể mắc phải sởi, quai bị hoặc rubella và mang các bệnh này về nước mình. Do đó, trước khi đi du lịch nước ngoài, những người chưa bị nhiễm một hoặc nhiều bệnh nêu trên có thể tiêm một vắc-xin đơn giá (phòng sởi, quai bị hoặc rubella) hoặc một vắc-xin kết hợp nhiều kháng nguyên, nếu phù hợp. Dù sao, vắc-xin M-M-R II thường dùng cho những người có thể mắc quai bị và rubella; và nếu không có sẵn vắc-xin đơn giá phòng sởi thì du khách có thể dùng M-M-R II mà không cần phải xem xét tình trạng miễn dịch của họ đối với bệnh quai bị hoặc rubella.

Tiêm chủng được khuyến cáo cho các đối tượng chưa bị lây nhiễm trong nhóm có nguy cơ cao như sinh viên, nhân viên y tế và nhân viên quân sự.

#### TIÊM CHỦNG SAU KHI PHƠI NHIỄM

Nếu được tiêm chủng trong vòng 72 giờ sau khi tiếp xúc vi rút sởi tự nhiên, chủng ngừa có thể đem lại một số tác dụng bảo vệ nhất định. Tuy nhiên nếu được tiêm vài ngày trước khi phơi nhiễm thì có thể có tác dụng bảo vệ vững chắc hơn. Tuy nhiên chưa có bằng chứng nào có thể khẳng định rằng tiêm chủng ngay khi phơi nhiễm với vi-rút sởi tự nhiên hoặc vi-rút rubella tự nhiên sẽ đem lại hiệu quả bảo vệ.

#### SỬ DỤNG CÙNG VẮC-XIN KHÁC

Phải tiêm M-M-R II một tháng trước hoặc một tháng sau khi dùng những loại vắc-xin vi-rút sống khác.

M-M-R II được tiêm cùng lúc với vắc-xin varicella sống giảm độc lực và các vắc-xin liên hợp chứa *Haemophilus influenzae* týp b bất hoạt (Hib) bằng bơm kim tiêm riêng và ở vị trí khác nhau. Không thấy có suy giảm đáp ứng miễn dịch của từng kháng nguyên được thử nghiệm. Dạng, tần suất, và cường độ của các tác dụng phụ khi dùng cùng M-M-R II cũng tương tự như đã thấy khi dùng từng vắc-xin riêng rẽ.

Không có khuyến cáo dùng thường qui các vắc-xin DTP (bach hầu, uốn ván, ho gà) và/hoặc OPV (vắc-xin bại liệt uống) cùng với vắc-xin sởi, quai bị, rubella vì có ít dữ liệu liên quan đến việc sử dụng đồng thời các kháng nguyên này.

Tuy nhiên một số phác đồ khác đã được sử dụng. Dữ liệu từ một số tài liệu đã được công bố về việc sử dụng cùng lúc hàng loạt các vắc-xin được khuyến cáo (ví dụ như DtaP [hoặc DTwP], IPV [hoặc OPV], vắc-xin Hib, có kèm theo hoặc không kèm theo vắc-xin viêm gan B và varicella), cho thấy không có tương tác giữa các vắc-xin được khuyến cáo thường qui cho trẻ em (bất kể đó là vắc-xin chứa tế bào sống, giảm độc lực hay đã làm chết).

### LO ĐƠN LIỆU

Nếu chỉ có một mục đích phòng ngừa các vụ dịch sởi lẻ tẻ, thì nên xem xét tới việc sử dụng một vắc-xin có chứa thành phần sởi (xem thông tin sản phẩm tương ứng). Nếu cũng quan tâm về tình trạng miễn dịch bệnh quai bị hoặc rubella, thì nên tái chủng với các vắc-xin chứa thành phần quai bị hoặc rubella thích hợp sau khi tham khảo các thông tin sản phẩm tương ứng.

Trước hết rút toàn bộ lượng dung môi để hoàn nguyên vào bơm tiêm. Bơm toàn bộ dung môi này vào lọ đựng vắc-xin đông khô và lắc đều cho tan hết. Vứt bỏ lọ vắc-xin, nếu vắc-xin đông khô không tan. Dùng bơm tiêm rút hết dung dịch vừa pha và tiêm toàn bộ lượng vắc-xin đã hoàn nguyên này vào dưới da.

Quan trọng là phải dùng bơm kim tiêm riêng biệt cho mỗi người, phòng sự lan truyền viêm gan B và các tác nhân nhiễm khuẩn khác từ người nọ sang người kia.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của vắc-xin, kể cả gelatin.

Không tiêm chủng M-M-R II cho phụ nữ mang thai, vì cho đến nay chưa biết rõ những tác động có thể gây ra cho sự phát triển của phôi thai. Phải tránh mang thai trong 3 tháng sau khi tiêm nếu tiêm chủng cho phụ nữ sau dậy thì (xem THẬN TRỌNG, Mang thai).

Phản ứng phản vệ hoặc giống phản vệ với neomycin (mỗi liều vắc-xin sau khi hoàn nguyên chứa khoảng 25 microgam neomycin).

Tất cả bệnh lý đường hô hấp có sốt hoặc bất kỳ bệnh nhiễm trùng có sốt đang tiến triển khác.

Bệnh lao đang tiến triển mà chưa được điều trị.

Người bệnh dùng thuốc ức chế miễn dịch. Chống chỉ định này không áp dụng cho những người bệnh dùng corticoid làm liệu pháp thay thế như trong bệnh Addison.

Người có rối loạn về tạo máu, bệnh bạch cầu, u hạch ở mọi thể, hoặc những khối u tân sinh ác tính khác có ảnh hưởng tới tuỷ xương hoặc tới hệ bạch huyết.

Trạng thái suy giảm miễn dịch tiên phát hoặc mắc phải, kể cả người bệnh suy giảm miễn dịch do bệnh AIDS hoặc các biểu hiện lâm sàng khác của nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người; suy giảm miễn dịch tế bào và các trạng thái giảm gamma-globulin máu và bất thường gamma-globulin máu. Đã có báo cáo viêm não do nhiễm vi-rút sởi mãn tính (MIBE-Measles inclusion body encephalitis), viêm phổi và tử vong vì nhiễm khuẩn lan tỏa vi-rút vắc-xin sởi do tình cờ tiêm chủng vắc-xin có thành phần sởi cho người bị tổn thương nặng ở hệ miễn dịch.

Người có tiền sử gia đình suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc di truyền, cho đến khi chúng mình được họ có khả năng đáp ứng miễn dịch với vắc-xin.

## THẬN TRỌNG

### TỔNG QUÁT

Cần có sẵn bộ dụng cụ điều trị đầy đủ, kể cả epinephrine (1:1000) để dùng ngay khi có phản ứng phản vệ hoặc giống phản vệ.

Cần thận trọng khi dùng M-M-R II cho người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị co giật, tiền sử có tổn thương não hoặc trong bất kỳ tình trạng nào mà cần tránh các stress do sốt. Cần thông báo cho thầy thuốc nếu bị tăng thân nhiệt sau khi tiêm chủng (xem TÁC DỤNG PHỤ).



### MẮN CẢM VỚI TRỨNG

Vắc-xin sởi phòng sởi và quai bị được sản xuất trong môi trường tế bào phôi gà. Người có tiền sử bị phản ứng phản vệ, phản ứng giống phản vệ hoặc có các phản ứng tức thì khác (như chứng phát ban, sưng phù vùng miệng, họng, khó thở, hạ huyết áp, hoặc sốc) sau khi ăn trứng, thì có thể có nguy cơ cao bị các phản ứng quá mẫn nhanh sau khi tiêm các vắc-xin có chứa lượng rất nhỏ kháng nguyên phôi gà. Trong trường hợp này, trước khi tiêm chủng, phải cân nhắc kỹ giữa các lợi ích và các nguy cơ có thể xảy ra. Phải đặc biệt thận trọng khi tiêm chủng cho các đối tượng này và chuẩn bị sẵn sàng phương tiện cấp cứu nếu xảy ra phản ứng.

### GIẢM TIỂU CẦU

Sau khi tiêm chủng, có thể xảy ra giảm tiểu cầu nặng hơn trên người bệnh giảm tiểu cầu sẵn có. Ngoài ra, những người có tiền sử giảm tiểu cầu sau liệu đầu sử dụng M-M-R II (hoặc các vắc-xin có chứa các thành phần này) có thể bị giảm tiểu cầu khi tiêm nhắc lại. Có thể đánh giá tình trạng huyết thanh để quyết định có cần dùng các liệu vắc xin tiếp theo hay không. Cần đánh giá kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra trước khi quyết định tiêm chủng cho các đối tượng này (xem TÁC DỤNG PHỤ).

### LÚC MANG THAI

Vẫn chưa rõ liệu tiêm chủng M-M-R II cho người mang thai có thể gây nguy cơ cho thai hoặc ảnh hưởng lên khả năng sinh sản hay không. Do đó, không được tiêm chủng vắc-xin này cho người mang thai; hơn nữa, cần tránh có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm chủng (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Để tư vấn cho những người vô tình tiêm chủng vắc-xin lúc đang có thai hoặc có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc-xin, thầy thuốc cần biết như sau: (1) Qua một điều tra trong 10 năm trên 700 phụ nữ tiêm chủng vắc-xin rubella trong vòng 3 tháng trước hoặc sau khi thụ thai (trong số đó, có 189 người được nhận chủng Wistar RA 27/3), không thấy trẻ sinh ra có dị dạng tương tự như hội chứng rubella bẩm sinh; (2) Nhiễm quai bị trong 3 tháng đầu của thai kỳ làm tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên. Mặc dầu cho thấy vi-rút vắc-xin quai bị nhiễm vào nhau thai và thai, nhưng cũng không có bằng chứng là điều này gây ra dị dạng bẩm sinh ở người; và (3) Có các báo cáo cho thấy nhiễm sởi tự nhiên lúc mang thai làm tăng nguy cơ cho thai. Nhiễm sởi tự nhiên lúc mang thai làm tăng nguy cơ sảy thai, thai chết lưu, dị tật bẩm sinh và đẻ non. Chưa có nghiên cứu thích hợp về ảnh hưởng của các chủng giảm độc của vi-



rút sỏi (trong vắc-xin) lúc mang thai. Tuy vậy, cần thận trọng và coi như vi-rút vắc-xin cũng có thể gây ra các tác dụng có hại cho thai.

### LÚC CHO CON BÚ

Chưa biết rõ vi-rút vắc-xin sỏi hoặc quai bị có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Những nghiên cứu mới đây cho biết người mẹ đang cho con bú mà tiêm chủng vắc-xin rubella giảm độc có thể bài tiết vi-rút này qua sữa và truyền sang trẻ bú mẹ. Chưa thấy trẻ nào mắc bệnh nặng trong số những trẻ có bằng chứng về huyết thanh đã nhiễm virút rubella, tuy vậy có 1 trẻ biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng nhẹ, điển hình do nhiễm rubella. Cần thận trọng khi tiêm chủng M-M-R II ở phụ nữ đang cho con bú.

### SỬ DỤNG CHO TRẺ EM

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vắc-xin sỏi ở trẻ dưới 6 tháng tuổi. Cũng chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của vắc-xin quai bị và rubella cho trẻ dưới 12 tháng tuổi.

### CÁC THÂN TRONG KHÁC

Có thể tiêm chủng được cho trẻ em và người trẻ bị nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch cho người (HIV), nhưng không có biểu hiện suy giảm miễn dịch. Tuy vậy, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh được vắc-xin bảo vệ ở những người nhiễm HIV này dù đã được tiêm chủng vì khả năng gây miễn dịch có thể kém hơn so với những người không bị nhiễm HIV (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Phần lớn những đối tượng sau khi tiêm vắc-xin 7-28 ngày đã bài tiết một lượng nhỏ vi-rút rubella sống giảm độc lực ở mũi và họng. Chưa có bằng chứng xác định vi-rút được bài tiết đó sẽ lây nhiễm cho những người khác chưa từng nhiễm bệnh và thường tiếp xúc với người được tiêm vắc-xin. Do đó, về lý thuyết, việc tiếp xúc gần gũi có thể lan truyền vi-rút nhưng điều này không được xem là nguy cơ đáng kể. Tuy vậy, đã có tài liệu về sự truyền vi-rút vắc-xin rubella cho trẻ bú mẹ (xem Lúc cho con bú).

Không có báo cáo về sự truyền vi-rút sỏi và quai bị sống, giảm độc lực từ những người được tiêm vắc-xin sang người tiếp xúc gần gũi còn nhạy cảm (chưa nhiễm bệnh).

Đã có các báo cáo cho rằng các vắc-xin chứa vi-rút sỏi, quai bị, rubella sống, giảm độc lực tiêm riêng lẻ có thể làm giảm tạm thời độ nhạy của xét nghiệm lao qua da. Vì vậy, nếu cần

làm xét nghiệm lao qua da, thì nên làm xét nghiệm này hoặc trước hoặc cùng lúc với tiêm M-M-R II.

Không thấy bệnh lao kịch phát sau khi tiêm vắc-xin sống vi-rút sởi ở trẻ em đang được điều trị bệnh lao; cho đến nay, chưa có nghiên cứu về tác động của vắc-xin vi-rút sởi trên trẻ em bị lao chưa được điều trị.

Cũng như mọi vắc-xin, chủng ngừa với M-M-R II không đem lại sự bảo vệ cho 100% người được tiêm chủng.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Sử dụng globulin miễn dịch cùng với M-M-R II có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch mong đợi. Cần hoãn tiêm chủng ít nhất là 3 tháng sau khi sử dụng globulin miễn dịch (của người) và truyền máu hoặc huyết tương.

### TÁC DỤNG PHỤ

Tác dụng phụ khi dùng M-M-R II cũng là những gì đã được báo cáo khi dùng từng vắc-xin đơn giá hoặc đa giá.

### THƯỜNG GẶP

Rất bồng và/hoặc đau nhức tại nơi tiêm trong một thời gian ngắn.

### ÍT GẶP

Toàn thân: Sốt (từ 101°F [38,3°C] trở lên).

Da: Ban hoặc ban đỏ dạng sởi, thường là nhẹ, nhưng có thể lan tỏa.

Nói chung, sốt, ban, hoặc cả hai xảy ra trong ngày 5 -12 sau khi tiêm.

### HIẾM GẶP

Toàn thân

Phản ứng nhẹ tại chỗ, như ban đỏ, quầng cứng và nhạy cảm đau, đau họng, khó chịu, sởi không điển hình, ngứa, dễ bị kích thích.

Tim mạch: Viêm mạch

Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Máu/bạch huyết

Bệnh lý hạch khu trú tại vùng, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Mẫn cảm

Các phản ứng dị ứng như nốt phỏng và đỏ da tại nơi tiêm, phản ứng phản vệ và giống phản vệ, cũng như các hiện tượng có liên quan như phù mạch thần kinh (kể cả phù mắt hoặc phù ngoại biên) và co thắt phế quản, mày đay trên những người có hoặc không có tiền sử dị ứng.

Cơ xương

Đau khớp và/hoặc viêm khớp (thường thoáng qua và hiếm khi mạn tính (xem dưới đây), đau cơ.

Thần kinh/ tâm thần

Sốt co giật ở trẻ em, co giật không sốt hoặc động kinh, nhức đầu, choáng váng, dị cảm, viêm nhiều dây thần kinh, bệnh nhiều dây thần kinh, hội chứng Guillain-Barre, mất điều hòa vận động, viêm não tủy cấp tính lan tỏa (ADEM), viêm tủy cắt ngang, viêm màng não vô trùng (xem dưới đây) viêm não do nhiễm sởi mãn tính (MIBE) (xin xem thêm phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH), viêm não/bệnh não (xem bên dưới).

Hô hấp

Viêm phổi và viêm phổi khu trú (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH), ho, viêm mũi.

Da

Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, nổi mụn nước tại chỗ tiêm, sung nề, ngứa.

Các giác quan

Các dạng viêm thần kinh thị giác, gồm viêm thị thần kinh sau nhãn cầu, viêm gai thị và viêm võng mạc; liệt nhãn cầu, viêm tai giữa, điếc thần kinh, viêm kết mạc.

Sinh dục tiết niệu

Viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn.

#### Các trường hợp khác

Hiếm gặp tử vong sau khi tiêm chủng vắc-xin sởi, quai bị, rubella do các nguyên nhân khác nhau, và trong một số trường hợp không rõ nguyên nhân; tuy nhiên không xác định được mối liên hệ nhân quả ở những người khỏe mạnh (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Một nghiên cứu giám sát sau khi lưu hành thị trường ở Phần Lan trên 1,5 triệu trẻ em và người lớn được tiêm chủng M-M-R II trong giai đoạn 1982-1993 đã công bố không có trường hợp tử vong hay di chứng lâu dài nào xảy ra.

#### *Đau khớp và/hoặc viêm khớp*

Đau khớp và/hoặc viêm khớp (thường là thoáng qua và ít khi mạn tính) và viêm nhiều dây thần kinh là những nét đặc trưng của bệnh cảnh nhiễm rubella tự nhiên, với tần số và cường độ thay đổi tùy theo tuổi và giới, phản ứng này cao nhất ở phụ nữ trưởng thành và thấp nhất ở trẻ em trước tuổi dậy thì.

Viêm khớp mạn tính thường xảy ra khi nhiễm rubella tự nhiên và có liên quan tới sự tồn tại dai dẳng vi-rút và/hoặc kháng nguyên vi-rút phân lập được ở các mô của cơ thể. Rất hiếm phát triển thành các hội chứng khớp mạn tính ở những người được tiêm chủng.

Sau khi tiêm chủng ở trẻ em, những phản ứng ở khớp là hiếm gặp và xảy ra trong thời gian ngắn. Tỷ lệ mới mắc viêm khớp và đau khớp ở phụ nữ thường cao hơn ở trẻ em (trẻ em: 0-3%; phụ nữ: 12-20%) và những phản ứng cũng rõ rệt hơn và kéo dài hơn. Các triệu chứng có thể tồn tại khoảng vài tháng, một số trường hợp hiếm thì kéo dài hàng năm. So với trẻ em và phụ nữ trưởng thành, những phản ứng này có mức độ trung bình ở thiếu nữ. Ngay ở phụ nữ lớn tuổi (35-45 tuổi), những phản ứng này thường dễ dung nạp và ít khi ảnh hưởng tới các hoạt động bình thường.

#### *Viêm não xơ hóa bán cấp (SSPE)*

Đã có những báo cáo về viêm não xơ hóa bán cấp (SSPE) ở trẻ em không có tiền sử bị nhiễm sởi tự nhiên nhưng có dùng vắc-xin phòng sởi. Một số trường hợp trên có thể do bị sởi mà không phát hiện trong năm đầu đời hoặc có thể do chủng vắc-xin phòng sởi. Dựa vào sự phân phối vắc-xin phòng sởi toàn quốc, tỷ lệ SSPE sau khi chủng vắc-xin phòng sởi là khoảng 1 trên 1 triệu liều phân phối. Tỷ lệ đó thấp hơn nhiều so với tỷ lệ gặp trong nhiễm sởi tự nhiên:

6-22 trường hợp SSPE cho một triệu trường hợp nhiễm sởi tự nhiên. Những kết quả trong một nghiên cứu hồi cứu bệnh-chúng của Trung tâm Kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ cho thấy tác dụng chung của vắc-xin phòng sởi là bảo vệ phòng SSPE do hiệu quả dự phòng bệnh sởi với nguy cơ cao SSPE vốn sẵn có của căn bệnh này.

#### *Viêm màng não vô trùng*

Đã có báo cáo về các trường hợp viêm màng não vô trùng sau khi chủng ngừa sởi, quai bị, rubella. Mặc dù mối liên quan giữa bệnh viêm màng não vô trùng với vắc-xin chứa vi-rút quai bị dòng Urabe đã được chứng minh, nhưng không có bằng chứng về sự liên quan giữa bệnh lý này với vắc-xin chứa vi-rút quai bị dòng Jeryl Lynn<sup>TM</sup>.

#### *Viêm não/bệnh não*

Viêm não/bệnh não đã được báo cáo khoảng một trên 3 triệu liều vắc xin sởi, quai bị, rubella sản xuất bởi Merck & Co., Inc. Từ năm 1978, các giám sát sau khi đưa sản phẩm ra thị trường cho thấy các tác dụng phụ nghiêm trọng như viêm não và bệnh về não vẫn là các biểu hiện hiếm gặp. Nguy cơ nhiễm các bệnh thần kinh nặng như vậy sau khi tiêm vắc xin sởi sống thấp hơn nhiều so với viêm não và bệnh về não do vi-rút sởi thể hoang dại (một trên 1000 trường hợp đã được ghi nhận)

Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng vô tình chủng ngừa bằng vắc-xin chứa sởi, đã có báo cáo mắc viêm não thể vùi sởi, viêm phổi, và tử vong như một hậu quả trực tiếp của việc nhiễm vi-rút sởi phân tán trong vắc xin (xem Chống chỉ định); nhiễm vi-rút quai bị và rubella phân tán trong vắc xin cũng đã được báo cáo.

#### *Viêm mô mỡ dưới da*

Hiếm gặp viêm mô mỡ dưới da sau khi dùng vắc-xin sởi.

Trong một thử nghiệm lâm sàng với 752 trẻ được tiêm chủng M-M-R II bằng đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Đặc tính an toàn chung của 2 đường tiêm là như nhau, mặc dù phản ứng tại nơi tiêm ở nhóm dùng đường tiêm bắp (15,8%) thì thấp hơn ở nhóm dùng đường tiêm dưới da (25,8%).

**CẦN BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NẾU GẶP BẤT CỨ TRIỆU CHỨNG NÀO Ở TRÊN HAY KHÁC NỮA.**

## DUỢC LÝ LÂM SÀNG

Sởi, Quai bị và Rubella là 3 bệnh thường gặp ở trẻ em do nhiễm vi rút sởi, vi rút quai bị (paramyxovirus), và vi rút rubella (togavirus) và có thể dẫn tới những biến chứng nghiêm trọng và/hoặc tử vong. Ví dụ, biến chứng của sởi là viêm phổi và viêm não. Bệnh quai bị thường kèm theo viêm màng não vô trùng, điếc và viêm tinh hoàn; và nhiễm rubella trong thời kỳ mang thai có thể gây hội chứng rubella bẩm sinh cho trẻ sơ sinh.

Những nghiên cứu lâm sàng trên 284 trẻ từ 11 tháng tuổi đến 7 tuổi có huyết thanh âm tính với cả 3 vi-rút đã cho thấy M-M-R II có tính sinh miễn dịch cao và nói chung được dung nạp tốt. Trong những nghiên cứu này, một liều vắc xin đã tạo kháng thể ức chế sự ngưng kết hồng cầu (HI - hemagglutination-inhibition) đo sởi, kháng thể trung hoà quai bị và kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu đo rubella, lần lượt, trên 95%, 96% và 99% số người nhạy cảm chưa nhiễm bệnh. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ người tiêm (1-5%) có thể không đạt được sự chuyển đổi huyết thanh sau liều tiêm đầu tiên.

Một nghiên cứu trên 752 người sử dụng M-M-R II so sánh đường tiêm dưới da với đường tiêm bắp cho thấy tính sinh miễn dịch tương tự nhau giữa 2 đường dùng.

Một nghiên cứu trên trẻ 6 tháng tuổi và 15 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ đã tiêm vắc xin cho thấy, sau khi tiêm vắc xin ATTENUVAX, sự phát triển kháng thể trung hòa được phát hiện ở 74% trẻ 6 tháng tuổi và ở 100% trẻ 15 tháng tuổi. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh này cao hơn so với tỷ lệ trước đây đã báo cáo khi đo kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu ở trẻ 6 tháng tuổi sinh ra từ các bà mẹ có miễn dịch tự nhiên do nhiễm bệnh. Khi trẻ 6 tháng tuổi có mẹ là người đã tiêm vắc xin được tái tiêm chủng lúc 15 tháng, nồng độ kháng thể đạt được tương đương với nồng độ do được ở trẻ bắt đầu tiêm vắc xin lúc 15 tháng. Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh thấp hơn ở trẻ 6 tháng tuổi có thể được giải thích với 2 khả năng: 1) do ngưỡng phát hiện của các xét nghiệm (xét nghiệm kháng thể trung hòa và xét nghiệm miễn dịch gắn men [EIA]) còn hạn chế, sự hiện diện của một số ít kháng thể không phát hiện được từ người mẹ truyền sang có thể gây ảnh hưởng đến sự chuyển đổi huyết thanh ở trẻ; hoặc 2) hệ miễn dịch của trẻ 6 tháng tuổi không phải lúc nào cũng có khả năng tạo đáp ứng đối với vắc xin sởi khi đánh giá qua 2 xét nghiệm phân tích kháng thể nói trên.

Hiệu quả của vắc xin sởi, quai bị và rubella đã được chứng minh trong một loạt nghiên cứu mù đôi có đối chứng mà kết quả đã cho thấy hiệu quả bảo vệ cao đối với từng thành phần kháng nguyên trong vắc xin. Những nghiên cứu này cũng đã xác định rằng chuyển đổi huyết

thanh trong đáp ứng với tiêm chủng sởi, quai bị, và rubella tương đương với sự bảo vệ ngừa những bệnh lý này.

Sau khi tiêm chủng, có thể đo các kháng thể bảo vệ bằng các xét nghiệm kháng thể trung hòa, ức chế ngưng kết hồng cầu, hoặc ELISA (xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn men). Vẫn có thể phát hiện được các kháng thể trung hòa và ELISA đối với vi rút sởi, quai bị và rubella ở hầu hết các đối tượng ở thời điểm 11 đến 13 năm sau lần tiêm chủng đầu tiên.

### CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Không yêu cầu đánh giá các đặc tính dược động học đối với vắc-xin.

### QUÁ LIỀU

Hiếm gặp các báo cáo về quá liều và thường không kèm theo bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng.

### DẠNG TRÌNH BÀY

M-M-R II được cung ứng như sau:

- (1) Một hộp gồm 10 lọ đơn liều vắc-xin đông khô, và một hộp gồm 10 lọ dung môi (Hộp B). Để tiết kiệm chỗ trong tủ lạnh, có thể bảo quản riêng dung môi ở nhiệt độ phòng.
- (2) Một hộp gồm 5 lọ đơn liều vắc-xin đông khô và 5 lọ dung môi.

### BẢO QUẢN

Để đảm bảo hiệu lực của vắc xin, M-M-R II phải được bảo quản từ  $-50^{\circ}\text{C}$  tới  $+8^{\circ}\text{C}$  ( $-58^{\circ}\text{F}$  tới  $+46^{\circ}\text{F}$ ).

Sử dụng đá khô có thể bảo quản vắc xin M-M-R II ở nhiệt độ lạnh hơn  $-50^{\circ}\text{C}$  ( $-58^{\circ}\text{F}$ ). Luôn tránh ánh sáng vì có thể làm bất hoạt vi-rút.

Trước khi hoàn nguyên, cần bảo quản lọ vắc-xin đông khô ở  $2^{\circ}\text{C}$  tới  $8^{\circ}\text{C}$  ( $36-46^{\circ}\text{F}$ ) hoặc ở nhiệt độ thấp hơn. Dung môi có thể được bảo quản trong tủ lạnh cùng với vắc-xin đông khô hoặc riêng rẽ ở nhiệt độ phòng. **Không làm đông lạnh dung môi.**

Hộp chứa cả vắc-xin đông khô và dung môi cần được bảo quản ở  $2^{\circ}\text{C}$  tới  $8^{\circ}\text{C}$  ( $36^{\circ}\text{F}$  tới  $46^{\circ}\text{F}$ ).

Cần dùng vắc-xin càng sớm càng tốt sau khi hoàn nguyên. Để vắc-xin sau khi hoàn nguyên trong lọ ở chỗ tối ở 2°C tới 8°C (36°F tới 46°F) và bỏ đi nếu không dùng trong vòng 8 giờ.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày đưa vắc-xin đông khô ra khỏi nhiệt độ đông lạnh để đóng gói và bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C tới 8°C.

**KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC NÀY SAU HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN.**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**Sản xuất vắc xin tại: Merck Sharp & Dohme Corp.**

770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA (Hoa Kỳ)

**Sản xuất Dung môi vô khuẩn pha tiêm tại :**

**Jubilant HollisterStier LLC.**

Small Volume Parenteral Facilities

3525 North Regal Street, Spokane, Washington 99207, USA (Hoa Kỳ)

**Đóng gói thứ cấp vắc xin và dung môi tại: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited**

54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142, Australia (Úc)

