

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
МЕНАКТРА

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

МЕНАКТРА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА*Международное непатентованное название*

Вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная

Описание

Вакцина Менактра представляет собой стерильный раствор для внутримышечного введения, содержащий капсульные полисахаридные антигены *Neisseria meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135, индивидуально конъюгированные с дифтерийным анатоксином. Штаммы *N meningitidis* А, С, Y и W-135 культивируют на агаре Мюллера-Хинтона и выращивают на питательной среде Watson-Scherp, содержащей казаминовые кислоты. Затем полисахариды экстрагируют из клеток *N. meningitidis* и очищают путем центрифугирования, преципитации детергентом, преципитации спиртом, экстракции растворителя и диафильтрации. Перед конъюгированием полисахариды деполимеризуют, выделяют и очищают путем диафильтрации. *Corynebacterium diphtheriae* выращивают в модифицированной среде Мюллера-Миллера с последующей детоксикацией формальдегидом. Дифтерийный анатоксин очищают путем фракционирования в присутствии аммония сульфата и диафильтрации. Полученные полисахариды ковалентно связывают с дифтерийным анатоксином и очищают посредством серийной диафильтрации. Готовая вакцина включает в себя компоненты четырех серотипов менингококка, индивидуально конъюгированных с белком-носителем. В процессе производства вакцины не добавляется адьювантов и консервантов. Каждая доза вакцины, составляющая 0,5 мл, может содержать остаточное количество формальдегида, составляющее <2,66 мкг (0,000532 %). Активность вакцины Менактра® оценивалась путем количественного анализа каждого полисахаридного антигена, конъюгированного с дифтерийным анатоксином, и количества присутствующего неконъюгированного полисахарида.

Вакцина Менактра представляет собой стерильную, прозрачную и легкокалдуемую жидкость. Каждую дозу вакцины объемом 0,5 мл разводят забуференным натрия фосфатом изотоническим раствором натрия хлорида таким образом, чтобы в ней содержалось по 4 мкг полисахарида каждого серотипа менингококка (А, С, Y и W-135), конъюгированного с приблизительно 48 мкг дифтерийного анатоксина (белка-носителя).

Пробка флакона не содержит натурального латекса.

СОСТАВ

Одна доза (0,5 мл) содержит:

Действующие вещества:

Моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель):

Полисахарид серогруппы А - 4 мкг

Полисахарид серогруппы С - 4 мкг

Полисахарид серогруппы Y - 4 мкг

Полисахарид серогруппы W-135 - 4 мкг

Дифтерийный анатоксин ~ 48 мкг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 4,35 мг, натрия гидрофосфат 0,348 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 0,352 мг, вода для инъекций - до 0,5 мл.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутримышечного введения 0,5 мл/доза.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

МИБП-вакцина

КОД АТХ

J07AH08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Наличие бактерицидных антител к капсульным полисахаридам менингококка ассоциировалось с наличием защитного эффекта в отношении инвазивной менингококковой инфекции. Вакцина Менактра индуцирует продукцию бактерицидных антител, специфичных к капсульным полисахаридам менингококка серогрупп А, С, Y и W-

135.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**Эффективность**

С целью оценки сыворотки использовался тест бактерицидной активности сыворотки крови (SBA), в котором источником экзогенного комплимента являлась сыворотка крови человека (SBA-H) либо сыворотка крови новорожденных кроликов (SBA-BR).

Ответ на иммунизацию двумя дозами вакцины у детей, вакцинированных в возрасте 9 и 12 месяцев жизни, а также ответ на введение одной дозы вакцины у детей в возрасте 2-10 лет оценивался по доле лиц, у которых к полисахариду каждой серогруппы возбудителя регистрировался титр антител SBA-H $\geq 1:8$. У лиц в возрасте 11-55 лет ответ на однократную вакцинацию оценивался по доле участников, демонстрировавших ≥ 4 -кратное повышение титра бактерицидных антител к полисахаридам каждой серогруппы возбудителя, оценивавшегося посредством SBA-BR. У лиц в возрасте 2-55 лет после введения разовой дозы эффективность вакцины оценивалась путем демонстрации иммунологической эквивалентности по сравнению с зарегистрированной в США полисахаридной менингококковой вакциной (Меномун – A/C/Y/W-135) по результатам бактерицидной активности сыворотки крови (SBA).

Иммуногенность**Дети в возрасте 9-12 месяцев**

В рамках рандомизированного, проводившегося в США многоцентрового исследования, дети получали вакцину Менактра в возрасте 9 месяцев и 12 месяцев жизни. Первое введение – использовалась только Менактра; вторая доза – вводилась Менактра отдельно (N = 404), либо одновременно с вакцинами КПКВ (вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы) (N = 302) или ПКВ7 (7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина) (N = 422). Через приблизительно 30 дней после последней вакцинации у всех участников производился забор образцов сыворотки крови. Значимых различий демографических характеристик участников отдельных групп не регистрировалось. Медиана возраста в момент введения первой дозы вакцины Менактра составляла 278 - 279 дней.

Таблица 1: Сравнительная оценка титров бактерицидных антител^a через 30 дней после введения второй дозы вакцины Менактра при ее использовании отдельно или одновременно с КПКВ или ПКВ7 у детей в возрасте 12 месяцев

		Вакцинации производились в возрасте 12 месяцев, после введения вакцины Менактра в возрасте 9 месяцев
--	--	---

		Вакцина Менактра		Вакцины Менактра + КПКВ		Вакцины Менактра + ПКВ7	
		(N=272-277) ^b		(N=177-180) ^b		(N=264-267) ^b	
Серогруппа			(95 % ДИ) ^c		(95 % ДИ) ^c		(95 % ДИ) ^c
A	% ≥ 1:8 ^d	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	GMT	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
C	% ≥ 1:8 ^d	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	GMT	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
Y	% ≥ 1:8 ^d	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	GMT	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	% ≥ 1:8 ^d	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	GMT	24,3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

^a Анализ бактерицидной активности сыворотки крови с экзогенным компонентом человека (SBA-H).

^b N — количество участников, имевших минимум один валидный результат серологического исследования в период между Днем 30 и Днем 44 после иммунизации.

^c 95 % ДИ для долей были рассчитаны на основе точного метода Клоппера-Пирсона и нормальной аппроксимации (для GMT).

^d Доля участников, достигших минимального титра SBA-H ≥ 1:8 через 30 дней после введения второй дозы вакцины Менактра.

Введение вакцины Менактра детям в возрасте 12 месяцев и 15 месяцев жизни оценивалось в рамках исследования, проведенного в США. Перед введением первой дозы вакцины у 33,3 % [n = 16 из 48] участников регистрировались титры SBA-H ≥ 1:8 к менингококку серогруппы A, и у 0-2 % [n = 0-1 из 50-51] — к менингококку серогрупп C, Y и W-135. После введения второй дозы вакцины доли участников, у которых регистрировались значения титра SBA-H ≥ 1:8 составили: 85,2 % — к менингококку серогруппы A [n = 46 из 54]; 100,0 % — к менингококку серогруппы C [n = 54 из 54]; 96,3 % — к менингококку серогруппы Y [n = 52 из 54]; 96,2 % — к менингококку серогруппы W-135 [n = 50 из 52].

Дети и взрослые в возрасте 2-55 лет

Иммуногенность вакцины Менактра оценивалась в рамках трех сравнительных рандомизированных многоцентровых клинических исследований с активным контролем, проводившихся в США, в которые включались дети (в возрасте 2-10 лет), подростки (в возрасте 11-18 лет) и взрослые (в возрасте 18-55 лет). Участники исследования однократно получали вакцину Менактра (N = 2526) или вакцину Меномун – A/C/Y/W-135 (N = 2317). У представителей всех возрастных групп забор образцов сыворотки крови производился до и приблизительно через 28 дней после вакцинации (слепой контроль при оценке безопасности описан в разделе «Побочное действие»).

Во всех исследованиях не наблюдалось существенных различий демографических характеристик между группами вакцинируемых, между подгруппами с оценкой иммуногенности или общей популяцией в исследовании. В исследовании у детей в возрасте 2-10 лет медиана возраста составила 3 года; 95 % из них завершили исследование. В

исследовании у подростков медиана возраста в обеих группах составила 14 лет; из них 99 % завершили исследование. В исследовании у взрослых медиана возраста в обеих группах составила 24 года; 94 % участников завершили исследование.

Иммуногенность у детей в возрасте 2-10 лет

Среди 1408 включенных в исследование детей в возрасте 2-10 лет оценка выраженности иммунных ответов в субгруппах участников, вакцинированных Менактра (в возрасте 2-3 лет, n = 52; 4-10 лет, n = 84) и вакциной Меномун – А/С/У/У-135 (в возрасте 2-3 лет, n = 53; 4-10 лет, n = 84), показала сопоставимые показатели для всех четырех серогрупп возбудителя (табл. 2).

Таблица 2: Сравнительная оценка титров бактерицидных антител^a при использовании вакцин Менактра и Меномун - А/С/У/У-135 (для профилактики инфекции, вызываемой менингококком серогрупп А/С/У/У-135) через 28 дней после иммунизации у части детей в возрасте 2-3 лет и 4-10 лет

Серогруппа		Возраст 2-3 года				Возраст 4-10 лет			
		Менактра		Меномун – А/С/У/У-135		Менактра		Меномун – А/С/У/У-135	
		N ^b =48-52		N ^b =50-53		N ^b =84		N ^b =84	
		(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	
А	% ≥ 1:8	73	(59,84)	64	(50,77)	81	(71,89)	55	(44,66)
	GMT	10	(8,13)	10	(7,12)	19	(14,26)	7	(6,9)
С	% ≥ 1:8	63	(48,76)	38	(25,53)	79	(68,87)	48	(37,59)
	GMT	27	(14,52)	11	(5,21)	28	(19,41)	12	(7,18)
У	% ≥ 1:8	88	(75,95)	73	(59,84)	99	(94,100)	92	(84,97)
	GMT	51	(31,84)	18	(11,27)	99	(75,132)	46	(33,66)
W-135	% ≥ 18 ^d	63	(47,76)	33	(20,47)	85	(75,92)	79	(68,87)
	GMT	15	(9,25)	5	(3,6)	24	(18,33)	20	(14,27)

^a Анализ бактерицидной активности сыворотки крови с экзогенным компонентом человека (SBA-НС).

^b N — количество пациентов, имевших минимум один валидный результат серологического исследования в День 0 и День 28.

^c 95 % ДИ для геометрического среднего титра (GMT) был рассчитан на основе аппроксимации нормального распределения.

^d Доля участников, достигших минимального титра SBA-НС ≥ 1:8 оценивалась с учетом пограничного значения отсутствия меньшей эффективности, составлявшего 10 %, и односторонней вероятности ошибки 1 рода, составлявшей 0,025.

В подгруппе детей в возрасте 2-3 лет, имевших неопределяемые титры антител перед вакцинацией (т.е. SBA-Н < 1:4 в День 0), частота сероконверсии (определявшейся как наличие титра SBA-Н ≥ 1:8 в День 28) была аналогичной при использовании вакцин Менактра и Меномун – А/С/У/У-135. У участников, иммунизированных вакциной Менактра, частота сероконверсии составляла: 57 % — в отношении серогруппы А (n = 12 из 21); 62 % — в отношении серогруппы С (n = 29 из 47); 84 % — в отношении серогруппы У (n = 26 из 31); 53 % — в отношении серогруппы W-135 (n = 20 из 38). У участников,

иммунизированных вакциной Меномун – А/С/У/У-135, частота сероконверсии составляла: 55 % — в отношении серогруппы А (n = 16 из 29); 30 % — в отношении серогруппы С (n = 13 из 43); 57 % — в отношении серогруппы У (n = 17 из 30); 26 % — в отношении серогруппы У-135 (n = 11 из 43).

В подгруппе участников в возрасте 4-10 лет, имевших неопределяемые титры антител перед вакцинацией (т.е. SBA-H < 1:4 в День 0), частота сероконверсии (определявшейся как наличие титра SBA-H ≥ 1:8 в День 28), была аналогичной при использовании вакцин Менактра и Меномун – А/С/У/У-135. У участников, иммунизированных вакциной Менактра, частота сероконверсии составляла: 69 % — в отношении серогруппы А (n = 11 из 16); 81 % — в отношении серогруппы С (n = 50 из 62); 98 % — в отношении серогруппы У (n = 45 из 46); 69 % — в отношении серогруппы У-135 (n = 27 из 39). У участников, иммунизированных вакциной Меномун – А/С/У/У-135, частота сероконверсии составляла: 48 % — в отношении серогруппы А (n = 10 из 21); 38 % — в отношении серогруппы С (n = 19 из 50); 84 % — в отношении серогруппы У (n = 38 из 45); 68 % — в отношении серогруппы У-135 (n = 26 из 38).

Иммуногенность у подростков в возрасте 11-18 лет

Результаты сравнительных клинических исследований, в которые был включен 881 подросток в возрасте 11-18 лет, свидетельствовали о том, что иммунные ответы на вакцины Менактра и Меномун – А/С/У/У-135 были аналогичны в отношении всех четырех серогрупп возбудителя (табл. 3).

В подгруппе участников, имевших неопределяемые титры антител перед вакцинацией (т.е. SBA-BR < 1:8 в День 0), частота сероконверсии (повышение титра SBA-BR в День 28 в ≥ 4 раза) была аналогичной при использовании вакцин Менактра и Меномун – А/С/У/У-135. У участников, иммунизированных вакциной Менактра, частота сероконверсии составляла: 100 % — в отношении серогрупп А (n = 81 из 81); 99 % — в отношении серогруппы С (n = 153 из 155); 98 % — в отношении серогруппы У (n = 60 из 61); 99 % — в отношении серогруппы У-135 (n = 161 из 164). У участников, иммунизированных вакциной Меномун – А/С/У/У-135, частота сероконверсии составляла: 100 % — в отношении серогрупп А (n = 93 из 93); 99 % — в отношении серогруппы С (n = 151 из 152); 100 % — в отношении серогруппы У (n = 47 из 47); 99 % — в отношении серогруппы У-135 (n = 138 из 139).

Иммуногенность у взрослых субъектов в возрасте 18-55 лет

Результаты сравнительных клинических исследований, в которые было включено 2554 взрослых участников в возрасте 18-55 лет, свидетельствовали о том, что иммунные ответы на вакцины Менактра и Меномун – А/С/У/У-135 были идентичны в отношении всех

четырёх серогрупп возбудителя (табл. 3). 9480 - 2020

Таблица 3: Результаты сравнительной оценки продукции бактерицидных антител^a в ответ на введение вакцин Менактра и Меномун -А/С/У/В-135 через 28 дней после вакцинации у подростков в возрасте 11-18 лет и 18-55 лет

Серо-группа		Возраст 11-18 лет				Возраст 18-55 лет			
		Менактра		Меномун – А/С/У/В-135		Менактра		Меномун – А/С/У/В-135	
		N ^b =423		N ^b =423		N ^b =1280		N ^b =1098	
		(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	(95 % ДИ) ^c	
A	% участников, у которых регистрировалось повышение GMT в ≥ 4 раза ^d	92,7 5483	(89,8; 95,0) (4920; 6111)	92,4 3246	(89,5; 94,8) (2910; 3620)	80,5 3897	(78,2; 82,6) (3647; 4164)	84,6 4114	(82,3; 86,7) (3832; 4417)
C	% участников, у которых регистрировалось повышение GMT в ≥ 4 раза ^d	91,7 1924	(88,7; 94,2) (1662; 2228)	88,7 1639	(85,2; 91,5) (1406; 1911)	88,5 3231	(86,6; 90,2) (2955; 3533)	89,7 3469	(87,8; 91,4) (3148; 3823)
У	% участников, у которых регистрировалось повышение GMT в ≥ 4 раза ^d	81,8 1322	(77,8; 85,4) (1162; 1505)	80,1 1228	(76,0; 83,8) (1088; 1386)	73,5 1750	(71,0; 75,9) (1597; 1918)	79,4 2449	(76,9; 81,8) (2237; 2680)
W-135	% участников, у которых регистрировалось повышение GMT в ≥ 4 раза ^d	96,7 1407	(94,5; 98,2) (1232; 1607)	95,3 1545	(92,8; 97,1) (1384; 1725)	89,4 1271	(87,6; 91,0) (1172; 1378)	94,4 1871	(92,8; 95,6) (1723; 2032)

^a Анализ бактерицидной активности сыворотки крови с использованием комплемента новорожденных кроликов (SBA-BR).

^b N — количество пациентов, имевших минимум один валидный результат серологического исследования в День 0 и День 28.

^c 95 % ДИ для геометрического среднего титра (GMT) рассчитывался на основе аппроксимации нормального распределения.

^d Вакцина Менактра не уступала вакцине Меномун – А/С/У/В-135. Отсутствие меньшей эффективности оценивалось по доле пациентов, демонстрировавших ≥ 4 -кратное повышение титра SBA-BR к N.

meningitidis серогрупп А, С, У и W-135 с использованием пограничного значения отсутствия меньшей эффективности, составлявшего 10 %, и односторонней вероятности ошибки I рода, составлявшей 0,05.

В подгруппе участников, имевших неопределяемые титры антител перед вакцинацией (т.е. SBA-BR < 1:8 в День 0), частота сероконверсии (повышение титра SBA-BR в День 28 в ≥ 4

9480 - 2020

раза) была аналогичной при использовании вакцин Менактра и Меномун – А/С/У/W-135. У участников, иммунизированных вакциной Менактра, частота сероконверсии составляла: 100 % — в отношении серогрупп А (n = 156 из 156); 99 % — в отношении серогруппы С (n = 343 из 345); 91 % — в отношении серогруппы У (n = 253 из 279); 97 % — в отношении серогруппы W-135 (n = 360 из 373). У участников, иммунизированных вакциной Меномун – А/С/У/W-135, частота сероконверсии составляла: 99 % — в отношении серогрупп А (n = 143 из 144); 98 % — в отношении серогруппы С (n = 297 из 304); 97 % — в отношении серогруппы У (n = 221 из 228); 99 % — в отношении серогруппы W-135 (n = 325 из 328).

Иммуногенность у подростков и взрослых субъектов после бустерной вакцинации

Описание схемы исследования и количество участников см. в разделе “Исследование бустерной вакцинации”. Перед ревакцинацией процент субъектов (n=781) с титром SBA-H >1:8 составлял 64,5%, 44,2%, 38,7% и 68,5% в отношении серогрупп А, С, У, и W-135, соответственно. В подгруппе участников исследования (n=112) у которых в День 6 оценивали ответ SBA-H, 86,6%, 91,1%, 94,6% и 92,0% достигли ≥ 4 -кратного увеличения титра SBA-H в отношении серогрупп А, С, У, и W-135, соответственно. Процент участников (n=781), которые достигли ≥ 4 -кратного увеличения титра SBA-H ко Дню 28, составлял 95,0%, 95,3%, 97,1% и 96% в отношении серогрупп А, С, У, и W-135, соответственно. Процент участников, которые достигли титра SBA-H $\geq 1:8$ ко Дню 28, составлял >99% в отношении каждой из серогрупп.

Совместное применение с другими вакцинами

КПКВ (или КПК+В) либо ПКВ7

В рамках проводившегося в США исследования с активным контролем 1179 детей в возрасте 9 и 12 месяцев жизни были иммунизированы вакциной Менактра. В возрасте 12 месяцев жизни эти дети получали вакцину Менактра одновременно с вакцинами КПКВ (N = 616) или КПК + В (N = 48), или ПКВ7 (N = 250). Другая группа детей в возрасте 12 месяцев получила одновременно вакцины КПКВ + ПКВ7 (N = 485). Забор образцов сыворотки крови производился приблизительно через 30 дней после последней вакцинации. Было продемонстрировано, что титры антител к возбудителям кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у детей, получавших вакцину Менактра одновременно с КПКВ (или КПК + В), были сравнимы с аналогичными показателями у детей, иммунизированных комбинацией КПКВ + ПКВ7.

При ведении Менактры одновременно с ПКВ7, соответствие критериям «не меньшей иммуногенности» при сравнении значений GMC антипневмококковых IgG (верхняя граница двустороннего 95 % ДИ отношения GMC составляла ≤ 2) в отношении 3 из 7

серотипов пневмококков (4, 6В, 18С) не было констатировано. У ~~части лиц, у которых~~ исследовалась сыворотка, результаты оценки GMT в рамках теста опсонофагоцитарной активности антипневмококковых антител соответствовали результатам оценки GMC IgG.

АДС_М (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка)

В рамках двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования комбинацией вакцин АДС-М и Менактра (N = 509), либо вакциной АДС-М, введившейся за 1 месяц до введения вакцины Менактра (N = 512), был иммунизирован 1021 участник в возрасте 11-17 лет. Забор образцов сыворотки крови производился приблизительно через 28 дней после каждой соответствующей вакцинации. Доля участников, у которых отмечалось ≥ 4 кратное повышение титра SBA-BR к менингококку серогрупп С, Y и W-135, была выше, когда вакцина Менактра комбинировалась с АДС_М (86-96 %), по сравнению с введением вакцины Менактра через 1 месяц после введения АДС-М (65-91 %). Концентрации антител к возбудителям столбняка и дифтерии были аналогичны в обеих группах.

Вакцина для профилактики брюшного тифа

В рамках двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования 945 участников в возрасте 18-55 лет получали вакцину для профилактики брюшного тифа одновременно с вакциной Менактра (N = 469), либо вакцина для профилактики брюшного тифа вводилась через 1 месяц вакцины Менактра (N = 476). Забор образцов сыворотки крови производился приблизительно через 28 дней после каждой соответствующей вакцинации. Была продемонстрирована идентичность гуморального ответа на компоненты вакцин Менактра и вакцины для профилактики брюшного тифа в обеих группах.

Вакцина против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточная)), производства Sanofi Pasteur Limited и ИПВ (вакцина против полиомиелита инактивированная, производства Sanofi Pasteur SA).

В рандомизированном, мультицентровом исследовании в параллельных группах, проведенном в США с участием детей в возрасте от 4 до 6 лет, Менактра назначалась следующим образом: с интервалом в 30 дней после совместного введения вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточная)) и вакцины против полиомиелита инактивированная [Группа А]; при совместном введении с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)), а через 30 дней – вакцина против полиомиелита инактивированная [Группа В]; при совместном введении с вакциной против полиомиелита инактивированной, а спустя 30 дней – с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)) [Группа С]. Сыворотки были получены примерно спустя 30 дней после

каждой соответствующей вакцинации (См. раздел “Опыт применения в клинических исследованиях”).

При введении вакцины Менактра спустя 30 дней после вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)) (и вакцины против полиомиелита инактивированной) [Группа А], наблюдались значительно более низкий уровень GMTSBA-N ко всем 4 менингококковым серогруппам по сравнению с Менактрой (и вакциной против полиомиелита инактивированной), вводимых за 30 дней до вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)) [Группа С]. При совместном введении Менактры и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)) [Группа В], SBA-N GMT к менингококковым серогруппам А, С, и W-135 были сопоставимы с теми, которые наблюдались после Менактры (и вакцины против полиомиелита инактивированной) [Группа С]. Критерий не меньшей эффективности для менингококковой серогруппы У незначительно не достиг цели. Не меньшая эффективность SBA-N GMT после совместного введения Менактры и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)), сравнивалась с таковой после совместного введения Менактры и вакцины против полиомиелита инактивированной, устанавливалась, при условии, что верхний предел 2-стороннего 95% ДИ (GMT_{группы с} разделенный на GMT_{группы в}), вычисленный отдельно для каждой серогруппы, составлял <2.

Уровень GMTSBA-N и доли (%) групп А, В, и С участников исследования, у которых был достигнут титр $\geq 1:8$ представлены в таблице 4.

Таблица 4: Сравнительная оценка титров бактерицидных антител^a через 30 дней после введения второй дозы вакцины Менактра при ее использовании отдельно или одновременно с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)), производства Sanofi Pasteur Limited (ВДСК) или вакцины против полиомиелита инактивированная, производства Sanofi Pasteur SA (ИПВ).

		Вакцины вводились на визите 1 и спустя 30 дней на визите 2					
		Группа А		Группа В		Группа С	
Визит 1		АаКДС + ИПВ		МЕНАКТРА + АаКДС		МЕНАКТРА + ИПВ	
Визит 2		МЕНАКТРА		ИПВ		АаКДС	
		(N=250) ^b		(N=238) ^b		(N=121) ^b	
Серо-группа		(95 % ДИ) ^c		(95 % ДИ) ^c		(95 % ДИ) ^c	
А	% $\geq 1:8^d$	49.6	(41.0; 58.3)	67.2	(58.4; 75.1)	64.4	(54.4; 73.6)
	GMT	6.7	(5.7; 8.0)	10.8	(8.7; 13.3)	10.4	(8.1; 13.3)

C	% \geq 1:8 ^d	20.3	(13.9; 28.0)	50.4	(41.5; 59.2)	50.5	(40.5; 60.5)
	GMT	3.3	(2.7; 3.9)	8.1	(6.3; 10.5)	7.8	(5.8; 10.7)
Y	% \geq 1:8 ^d	44.2	(35.8; 52.9)	80.2	(72.3; 86.6)	88.5	(80.7; 93.9)
	GMT	6.5	(5.1; 8.2)	18.1	(14.2; 22.9)	26.2	(20.0; 34.4)
W-135	% \geq 1:8 ^d	55.1	(46.4; 63.5)	87.8	(80.9; 92.9)	82.7	(74.0; 89.4)
	GMT	8.4	(6.7; 10.6)	22.8	(18.5; 28.1)	21.7	(16.6; 28.4)

^a Анализ бактерицидной активности сыворотки крови с экзогенным компонентом человека (SBA-НС).

^b N — количество участников, имевших минимум один валидный результат серологического исследования в День 0 и День 28.

^c 95 % ДИ для геометрического среднего титра (GMT) рассчитывался на основе аппроксимации нормального распределения.

^d Доля участников, достигших минимального титра SBA-Н \geq 1:8 через 30 дней после введения Менактры

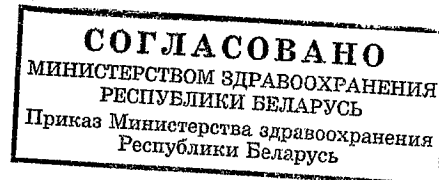
При совместном введении Менактры с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)), ответы антител на три коклюшных антигена (коклюшный токсин, филламентный гемагглютинин, и пертактин) (GMCs), столбнячный токсин (% участников с концентрациями антител \geq 1.0 МЕ/мл), и дифтерийный анатоксин (% участников с концентрациями антител \geq 1.0 МЕ/мл) были не менее эффективными, чем тех, которые наблюдались после вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)) и вакцины против полиомиелита инактивированной. Коклюшные антифимбриальные антитела GMCs были немного ниже при одновременном применении Менактры и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной)).

Доклинические токсикологические исследования

Исследования канцерогенности или мутагенности вакцины Менактра, а также ее влияния на мужскую фертильность не проводились. В исследовании токсического влияния на внутриутробное развитие потомства было показано, что Менактра не влияет на фертильность мышей женского пола.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Менактра (вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином) показана для активной иммунизации с целью профилактики инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135. Менактра предназначена для использования у лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет. Вакцина Менактра не обеспечивает профилактику инфекции, вызываемой *N meningitidis* серогруппы В.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА***Подготовка к введению***

Вакцина Менактра представляет собой прозрачный или слегка мутноватый раствор. Перед парентеральным введением препарата необходимо его осмотреть на предмет наличия в нем взвешенных частиц и изменений цвета во всех случаях, если это позволяют характеристики раствора и контейнера. При выявлении взвешенных частиц или изменения цвета раствора введение вакцины не допускается.

Набор 0,5 мл вакцины из флакона, предназначенного для однократного введения, осуществляется с использованием стерильных иглы и шприца.

Дозы и режим дозирования

Менактра вводится внутримышечно, в дозе 0,5 мл.

Нельзя вводить внутривенно или подкожно.

Первичная вакцинация:

- Дети в возрасте от 9 до 23 месяцев: две инъекции по 1 дозе с интервалом 3 месяца.
- Лица в возрасте от 2 до 55 лет: одна доза вакцины Менактра вводится однократно.

Ревакцинация

Однократная ревакцинация может быть проведена лицам в возрасте от 15 до 55 лет при сохраняющемся риске менингококковой инфекции, если с момента введения предыдущей дозы прошло не менее 4 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые аллергические реакции (например, анафилаксия) после предшествующего введения вакцин на основе капсульных полисахаридов менингококка, дифтерийного анатоксина или адьюванта CRM₁₉₇, либо на любые компоненты вакцины Менактра (см. раздел "СОСТАВ").

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ***Синдром Гийена-Барре***

Лица, с ранее установленным диагнозом синдрома Гийена-Барре (СГБ), могут подвергаться повышенному риску развития данного состояния после введения вакцины Менактра. Решение о применении вакцины Менактра в данной ситуации должно приниматься после оценки потенциальных пользы и рисков.

Описаны случаи развития СГБ, характеризовавшиеся наличием временной связи с введением вакцины Менактра. Риск развития СГБ после введения вакцины Менактра оценивался в рамках пострегистрационного ретроспективного когортного исследования (см. раздел "Пострегистрационное исследование безопасности").

Профилактика и купирование аллергических реакций на вакцину

Для оценки соотношения пользы и рисков перед введением вакцины медицинский работник должен уточнить вакцинальный статус пациента, развитие поствакцинальных нежелательных реакций в анамнезе, проанализировать вероятность развития реакций гиперчувствительности. Необходимо обеспечить наличие адреналина и других соответствующих средств для экстренного оказания медицинской помощи в случае развития острых анафилактических реакций

Нарушенный иммунный статус

Сниженный иммунный ответ

У лиц с нарушенным иммунным статусом, а также на фоне иммуносупрессивной терапии, может наблюдаться сниженный иммунный ответ на введение вакцины Менактра.

Недостаточность системы комплемента

Лица с некоторыми видами недостаточности системы комплемента и лица, получающие лечение, которое приводит к ингибированию терминального звена комплемента (например, экулизумаб) находятся в группе повышенного риска возникновения инвазивного заболевания, вызванного *N meningitidis*, включая инвазивные заболевания, вызываемые серогруппами А, С, У и W-135, даже при условии, что у них выработались антитела в ходе вакцинации Менактрой.

Ограничения эффективности вакцины

Вакцина Менактра может не обеспечивать защиту всех иммунизированных лиц.

Обморок

Сообщалось о случаях обморока (потери сознания) после вакцинации Менактрой. Необходимо предусмотреть меры для предотвращения травм, связанных с падением при обмороках, а также возможность оказания медицинской помощи в случаях обморока.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку клинические исследования проводятся в широком диапазоне условий, частота возникновения нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях одной вакцины, не может непосредственно сравниваться с аналогичным показателем, полученным в рамках клинических исследований другой вакцины, а также может не отражать соответствующую частоту встречаемости, наблюдаемой в условиях клинической практики.

Дети в возрасте 9-12 месяцев

Безопасность вакцины Менактра оценивалась в рамках четырех клинических исследований с участием 3721 ребенка, которым в возрасте 9 и 12 месяцев вводилась вакцина. В возрасте 12-ти месяцев эти дети также получали одну или несколько других рекомендуемых по

календарю вакцин [вакцину для профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы (живую) (КПКВ) либо вакцину для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК) в комбинации с живой вакциной против вируса ветряной оспы (В), произведенных компании Merck & Co., Inc.; пневмококковую 7-валентную конъюгированную вакцину (на основе дифтерийного анатоксина CRM₁₉₇), произведенную компанией Wyeth Pharmaceuticals Inc. (ПКВ7), вакцину для профилактики вирусного гепатита А, произведенную компанией Merck & Co., Inc. (ГепА)]. В контрольную группу были включены 997 детей в возрасте 12 месяцев, которые в данном возрасте получили две или несколько педиатрических вакцин [КПКВ (или КПК + В), ПКВ7, ГепА] (см. раздел “Совместное применение с другими вакцинами”). Три процента участников получали вакцины КПК и В вместо вакцины КПКВ в возрасте 12 месяцев.

В основное контролируемое исследование безопасности было включено 1256 детей, получавших вакцину Менактра в возрасте 9 и 12 месяцев. В возрасте 12 месяцев эти дети также получали вакцины КПКВ (или КПК + В), ПКВ7 и ГепА. Контрольную группу составили 522 ребенка, получавших вакцины КПКВ, ПКВ7 и ГепА. Из 1778 участников 78 % (1056 получали вакцину Менактра, 322 были включены в контрольную группу) наблюдались на базе исследовательских центров, расположенных в Соединенных Штатах Америки (США), а 22 % — на базе исследовательских центров, расположенных в Чили (из них 200 пациентов получали вакцину Менактра, и 200 были включены в контрольную группу).

Лица в возрасте 2-55 лет

Безопасность вакцины Менактра оценивалась в рамках восьми клинических исследований, в которые было включено 10057 лиц в возрасте 2-55 лет, получавших вакцину Менактра, а также 5266 пациентов, получавших вакцину Меномун® — А/С/У/У-135 — комбинированную полисахаридную вакцину для профилактики инфекции, вызываемой менингококком серогрупп А, С, У и У-135. Значимых различий демографических характеристик между представителями отдельных групп не регистрировалось. Среди лиц, иммунизированных вакциной Менактра в возрасте 2-55 лет, 24,0 %; 16,2 %; 40,4 % и 19,4 % принадлежали к возрастным группам 2-10; 11-14; 15-25 и 26-55 лет, соответственно. Среди лиц, иммунизированных вакциной Меномун — А/С/У/У-135 в возрасте 2-55 лет, 42,3 %; 9,3 %; 30,0 % и 18,5 % принадлежали к возрастным группам 2-10; 11-14; 15-25 и 26-55 лет, соответственно. Три основных исследования безопасности являлись рандомизированными исследованиями с активным контролем, в которые включались дети в возрасте 2-10 лет (группа вакцины Менактра —

1713 человек; группа вакцины Меномун – А/С/У/У-135 – 1519 человек), 11-18 лет (группа вакцины Менактра — 2270 человек; группа вакцины Меномун – А/С/У/У-135 — 972 человека) и 18-55 лет (группа вакцины Менактра — 1384 человека; группа вакцины Меномун – А/С/У/У-135 — 1170 человека), соответственно. Из 3232 детей в возрасте 2-10 лет 68 % (группа вакцины Менактра — 549 человек; группа вакцины Меномун – А/С/У/У-135 — 488 человек) наблюдались на базе исследовательских центров, расположенных в Чили. Медиана возраста участников в чилийской и американской подгруппах составила 5 и 6 лет, соответственно. Все подростки и взрослые включались в исследования на базе исследовательских центров, расположенных в США. Поскольку пути введения двух вакцин различались (вакцина Менактра вводится внутримышечно, а вакцина Меномун – А/С/У/У-135 — подкожно), сбор сведений о безопасности производился другими специалистами, не производившими введение данных вакцин.

Исследование бустерной вакцинации

В открытое исследование, проводимое в США, было включено 834 индивида для получения однократной дозы вакцины Менактра через 4-6 лет после предыдущей дозы. На момент введения бустерной дозы медиана возраста участников исследования составляла 17,1 лет.

Оценка безопасности

С целью выявления реакций немедленного типа участники исследования наблюдались после каждого введения вакцины на протяжении 20 или 30 минут, в зависимости от исследования. Активно выявляемые реакции в месте введения и системные реакции регистрировались в дневниках на протяжении 7 последовательных дней после каждого введения вакцины. Участники наблюдались с целью выявления развития пассивно выявляемых нежелательных реакций в течение 28 дней (младенцы и дети ясельного возраста — 30 дней), а также в течение 6 месяцев после вакцинации — для выявления случаев оказания неотложной помощи, внеплановых визитов в лечебные учреждения и серьезных нежелательных реакций. Сбор сведений о пассивно выявляемых нежелательных реакциях производился по телефону или во время визитов в медицинское учреждение. Информация о нежелательных реакциях, отмечавшихся в течение 6 месяцев после вакцинации, собиралась в процессе структурированного телефонного интервью.

Серьезные нежелательные реакции, зарегистрировавшиеся во всех исследованиях безопасности

У лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет серьезные нежелательные реакции (СНЯ) регистрировались в течение 6 месяцев после вакцинации. У детей, получавших вакцину Менактра в возрасте 9 месяцев и 12 месяцев, СНР отмечались с частотой 2,0 % - 2,5 %. У

детей, иммунизированных в возрасте 12 месяцев одной педиатрическими вакцинами (которые не комбинировались с вакциной Менактра), СНР регистрировались с частотой 1,6 % - 3,6 %, в зависимости от количества и вида полученных вакцин. У детей в возрасте 2-10 лет СНР отмечались с частотой 0,6 % — после иммунизации вакциной Менактра, и с частотой 0,7 % — после иммунизации вакциной Меномун – А/С/У/У-135. У подростков в возрасте 11-18 лет и взрослых в возрасте 18-55 лет СНР регистрировались с частотой 1,0 % — после иммунизации вакциной Менактра, и 1,3 % — после иммунизации вакциной Меномун – А/С/У/У-135. У подростков и у взрослых субъектов частота возникновения серьезных нежелательных реакций составляла 1,3% после бустерной вакцинации вакциной Менактра.

Нежелательные реакции наблюдаемые в основных исследованиях безопасности

У детей 9 и 12 месяцев жизни наиболее часто регистрируемыми реакциями в месте введения и системными нежелательными реакциями, отмечавшимися в течение 7 дней после иммунизации (табл. 5), являлись: болезненность в месте введения и раздражительность.

У детей в возрасте 2-10 лет, наблюдавшихся в США (табл. 6), наиболее часто регистрируемыми реакциями в месте введения и системными нежелательными реакциями, являлись: боль в месте введения и раздражительность. Также часто регистрировались диарея, сонливость и анорексия.

У подростков в возрасте 11-18 лет (табл. 7) и взрослых в возрасте 18-55 лет (табл. 8) после разовой дозы наиболее часто регистрируемыми реакциями в месте введения и системными нежелательными реакциями являлись: боль в месте введения, головная боль и утомляемость. За исключением покраснения, отмечавшегося у взрослых, реакции в месте введения чаще регистрировались после введения вакцины Менактра, нежели после введения вакцины Меномун – А/С/У/У-135.

Таблица 5: Процент детей в возрасте 9 и 12 месяцев, у которых в ходе клинических исследований в США регистрировались нежелательные реакции в течение 7 дней после введения вакцины Менактра

Реакция	Вакцина Менактра в возрасте 9 месяцев N ^d =998 - 1002			Вакцина Менактра + ПКВ7 ^a + КПКВ ^b + ГеnА ^c в возрасте 12 месяцев N ^d =898 - 908			ПКВ7 ^a + КПКВ ^b + ГеnА ^c в возрасте 12 месяцев N ^d =302 - 307		
	Любой степени	2 степени	3 степени	Любой степени	2 степени	3 степени	Любой степени	2 степени	3 степени
Местные реакции/Реакции в									

месте введения									
Болезненность ^e									
Место введения Менактры	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
Место введения ПКВ7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
Место введения КПКВ	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0
Место введения ГепаА	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3
Эритема ^f									
Место введения Менактры	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
Место введения ПКВ7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
Место введения КПКВ	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
Место введения ГепаА	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Отек ^f									
Место введения Менактры	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
Место введения ПКВ7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
Место введения КПКВ	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
Место введения ГепаА	-	-	-	16,4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Системные реакции									
Раздражительность ^g	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Патологический плач ^h	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Сонливость ⁱ	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Потеря аппетита ^j	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Рвота ^k	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Повышение температуры тела ^l	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

^a ПКВ7 (Prevnar[®]) — пневмококковая 7-валентная конъюгированная вакцина.

^b КПКВ (ProQuad[®]) — вакцина для профилактики кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы (живая).

^c ГепаА (VAQTA[®]) — инактивированная вакцина для профилактики гепатита А.

^d N — число детей, у которых данные были доступны.

^e 2 степень: крик и сопротивление при дотрагивании до места инъекции; 2 степень: крик при движениях конечности, в которую производилась инъекция, или ограничение объема движений данной конечности.

^f 2 степень: ≥ 1,0 дюйма, но < 2,0 дюйма; 3 степень: ≥ 2,0 дюйма.

^g 2 степень: необходимо повышенное внимание; 3 степень: невозможно успокоить.

^h 2 степень: 1-3 часа; 3 степень: > 3 часов.

ⁱ 2 степень: не интересуется окружающим или не просыпается для приема пищи или кормления; 3 степень: спит большую часть дня или трудно будится.

^j 2 степень: полностью пропущено 1 или 2 кормления или приема пищи; 3 степень: отказ от приема ≥ 3 кормлений или приемов пищи, либо отказ от большинства кормлений или приемов пищи.

^k 2 степень: 2-5 эпизодов в течение 24 часов; 3 степень: ≥ 6 эпизодов в течение 24 часов или необходима парентеральная гидратация.

^l 2 степень: > 38,5 °C, но ≤ 39,5 °C; 3 степень: > 39,5 °C.

Таблица 6: Процент детей в возрасте 2-10 лет, у которых в ходе клинических исследований в США регистрировались нежелательные реакции в течение 7 дней после введения вакцины

Реакции	Вакцина Менактра			Вакцина Меномун – А/С/У/В-135		
	Любой степен	2 степени	3 степени	Любой степен	2 степени	3 степени
	N ^d =998 - 1002			N ^a =1027		

9480 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

	И					
Местные/Реакции в месте введения						
Боль ^b	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Покраснение ^c	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0
Индурация ^c	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Отек ^c	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
Системные реакции						
Раздражительность ^d	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Диарея ^e	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Сонливость ^f	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Анорексия ^g	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Артралгия ^h	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Повышение температуры тела ⁱ	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Кожные высыпания ^j	3,4	-	-	3,0	-	-
Рвота ^k	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Судорожный припадок ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N — общее число детей, у которых отмечалась минимум одна активно выявляемая реакция.

Медиана возраста этих детей составила 6 лет в обеих группах.

^b 2 степень: оказывает негативное влияние на выполнение обычной активности; 3 степень: инвалидизирует, пациент не способен двигать конечностью.

^c 2 степень: 1,0-2,0 дюйма; 3 степень: > 2,0 дюйма.

^d 2 степень: длительность — 1-3 часа; 3 степень: длительность — > 3 часов.

^e 2 степень: 3-4 эпизода; 3 степень: ≥ 5 эпизодов.

^f 2 степень: оказывает негативное влияние на выполнение обычной активности; 3 степень: инвалидизирует, пациент не способен участвовать в играх или взаимодействовать с другими лицами.

^g 2 степень: пропуск двух приемов пищи; 3 степень: пропуск ≥ 3 приемов пищи.

^h 2 степень: снижение объема движения вследствие боли или дискомфорта; 3 степень: не способен совершать движения в крупных суставах вследствие боли.

ⁱ Эквивалент температуры в полости рта; 2 степень: 38,4 °C - 39,4 °C; 3 степень: ≥ 39,5 °C.

^j Эти активно выявляемые нежелательные реакции регистрировались только как отсутствующие или имеющиеся.

^k 2 степень: 2 эпизода; 3 степень: ≥ 3 эпизодов.

Примечание: в течение исследований 1, 2 и 3 степени обозначались как легкая, средняя и тяжелая.

Таблица 7: Процент подростков в возрасте 11-18 лет, у которых в ходе клинических исследований регистрировались нежелательные реакции в течение 7 дней после однократного введения вакцины

Реакция	Вакцина Менактра N ^a =2264 - 2265			Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135 N ^a =970		
	Любая	2 степень	3 степень	Любая	2 степень	3 степень
Местные/Реакции в месте введения						
Боль ^b	59,2 ^c	12,8 ^c	0,3	28,7	2,6	0,0
Индурация ^d	15,7 ^c	2,5 ^c	0,3	5,2	0,5	0,0
Покраснение ^d	10,9 ^c	1,6 ^c	0,6 ^c	5,7	0,4	0,0
Отек ^d	10,8 ^c	1,9 ^c	0,5 ^c	3,6	0,3	0,0
Системные реакции						
Головная боль ^e	35,6 ^c	9,6 ^c	1,1	29,3	6,5	0,4

Утомляемость ^e	30,0°	7,5	1,1°	25,1	8,2	0,2
Недомогание ^e	21,9°	5,8°	1,1	16,8	3,4	0,4
Артралгия ^e	17,4°	3,6°	0,4	10,2	2,1	0,1
Диарея ^f	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Анорексия ^g	10,7°	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Озноб ^e	7,0°	1,7°	0,2	3,5	0,4	0,1
Повышение температуры тела ^h	5,1 °	0,6	0,0	3,0	0,3	0,1
Рвота ⁱ	1,9	0,4	0,3	1,4	0,5	0,3
Кожные высыпания ^j	1,6	-	-	1,4	-	-
Судорожный припадок ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N — число лиц, имевших соответствующие данные.

^b 2 степень: негативно влияет или ограничивает обычные движения конечности; 3 степень: инвалидизирует, пациент не способен двигать конечностью.

^c Соответствует уровню значимости $p < 0,05$. Значения p были рассчитаны для каждой категории и степени тяжести с использованием критерия хи-квадрат.

^d 2 степень: 1,0-2,0 дюйма; 3 степень: $> 2,0$ дюйма.

^e 2 степень: оказывает негативное влияние на способность к выполнению обычной активности; 3 степень: требует пребывания в постели.

^f 2 степень: 3-4 эпизода; 3 степень: ≥ 5 эпизодов.

^g 2 степень: пропуск двух приемов пищи; 3 степень: пропуск ≥ 3 приемов пищи.

^h Температура, эквивалентная таковой в полости рта; 2 степень: 38,5 °C - 39,4 °C; 3 степень: $\geq 39,5$ °C.

ⁱ 2 степень: 2 эпизода, 3 степень: ≥ 3 эпизодов.

^j Эти активно выявляемые нежелательные реакции регистрировались только как имевшиеся или отсутствовавшие.

Примечание: в течение исследования 1, 2 и 3 степени регистрировались как легкая, средняя и тяжелая, соответственно.

Таблица 8: Процент лиц в возрасте 18-55 лет, у которых в ходе клинических исследований регистрировались нежелательные реакции в течение 7 дней после однократного введения вакцины

Реакция	Вакцина Менактра N ^a =1371			Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135 N ^a =1159		
	Любая	2 степень	3 степень	Любая	2 степень	3 степень
Местные/Реакции в месте введения						
Боль ^b	53,9°	11,3°	0,2	48,1	3,3	0,1
Индурация ^d	17,1°	3,4°	0,7°	11,0	1,0	0,0
Покраснение ^d	14,4	2,9	1,1°	16,0	1,9	0,1
Отек ^d	12,6°	2,3°	0,9°	7,6	0,7	0,0
Системные реакции						
Головная боль ^e	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Утомляемость ^e	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Недомогание ^e	23,6	6,6°	1,1	22,3	4,7	0,9
Артралгия ^e	19,8°	4,7°	0,3	16,0	2,6	0,1
Диарея ^f	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Анорексия ^g	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Озноб ^e	9,7°	2,1°	0,6°	5,6	1,0	0,0
Рвота ^h	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Повышение температуры тела ⁱ	1,5°	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ № 08	Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Кожные высыпания ^j	94,30	-	2020	0,0	0,0	-
Судорожный приступ ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^a N — число лиц, имевших соответствующие данные.

^b 2 степень: негативно влияет или ограничивает обычные движения конечности; 3 степень: инвалидизирует, пациент не способен двигать конечностью.

^c Соответствует уровню значимости $p < 0,05$. Значения p были рассчитаны для каждой категории и степени тяжести с использованием критерия хи-квадрат.

^d 2 степень: 1,0-2,0 дюйма; 3 степень: > 2,0 дюйма.

^e 2 степень: оказывает негативное влияние на способность к выполнению обычной активности; 3 степень: требует пребывания в постели.

^f 2 степень: 3-4 эпизода; 3 степень: ≥ 5 эпизодов.

^g 2 степень: пропуск двух приемов пищи; 3 степень: пропуск ≥ 3 приемов пищи.

^h Температура, эквивалентная таковой в полости рта; 2 степень: 39,0 °C - 39,9 °C; 3 степень: $\geq 40,0$ °C.

ⁱ 2 степень: 2 эпизода, 3 степень: ≥ 3 эпизодов.

^j Эти активно выявляемые нежелательные реакции регистрировались только как имевшиеся или отсутствовавшие.

Примечание: в течение исследования 1, 2 и 3 степени регистрировались как легкая, средняя и тяжелая, соответственно.

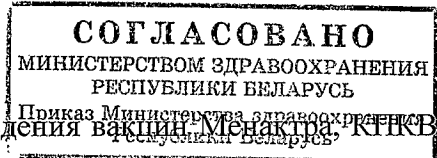
Нежелательные реакции выявляемые при исследовании бустерной вакцинации

Описание схемы исследования и количество участников см. в разделе “Исследование бустерной вакцинации”. Самыми распространенными местными и системными реакциями, развивающимися в течение 7 дней после вакцинации, были боль (60,2%) и миалгия (42,8%), соответственно. Общая частота возникновения местных и системных реакций была аналогична этому показателю у подростков и взрослых после однократной дозы вакцины Менактра. Большинство реакций относились к Степени 1 или 2 и исчезали в течение 3 дней.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при совместном применении вакцины Менактра с другими вакцинами

Местные и системные реакции регистрируемые при совместном применении вакцины Менактра с другими педиатрическими вакцинами.

Сведения о дизайне данных исследований и количестве участников приведены в разделах “Опыт применения в клинических исследованиях”, “Совместное применение с другими вакцинами”. В рамках основного исследования безопасности 1378 детей, проживавших в США, получали только вакцину Менактра в возрасте 9 месяцев, а также вакцину Менактра совместно с одной или несколькими другими стандартно используемыми вакцинами (КПКВ, ПКВ7 и ГепА) в возрасте 12 месяцев (N = 961). Другая группа детей получала две или несколько стандартно используемых вакцин (КПКВ, ПКВ7 и ГепА) (контрольная группа, n = 321) в возрасте 12 месяцев. Сведения о частоте выявляемых нежелательных реакций приведены в табл. 5. У детей в возрасте 12 месяцев, получавших вакцину Менактра совместно с другими вакцинами, болезненность, покраснение и отек в месте введения вакцины Менактра, регистрировались с той же частотой, что и при введении других совместно применяемых с ней вакцин. Болезненность являлась наиболее частой местной



реакцией (отмечаясь в 48 %, 39 %, 46 % и 43 % мест введения вакцин Менактра, ПКВ7 и ГепА, соответственно). Раздражительность являлась наиболее частой системной реакцией, отмечавшейся у 62 % иммунизированных вакциной Менактра при совместном применении с другими вакцинами, а также у 65 % детей контрольной группы (см. раздел “Совместное применение с другими вакцинами”).

В рандомизированном, мультицентровом исследовании в параллельных группах, проведенном в США с участием детей в возрасте от 4 до 6 лет, вакцина Менактра назначалась следующим образом: с интервалом в 30 дней после совместного введения АаКДС (Вакцина против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточная)) адсорбированная, производства Sanofi Pasteur Limited) и ИПВ (вакцина против полиомиелита инактивированная, производства Sanofi Pasteur SA) [Группа А]; при совместном введении с АаКДС, а через 30 дней – ИПВ [Группа В]; при совместном введении с ИПВ, а спустя 30 дней – АаКДС [Группа С]. Ожидаемые местные и системные реакции регистрировались в дневнике участника в течении 7 последующих после каждой вакцинации дней. Для всех изучаемых групп, наиболее часто сообщаемой местной реакцией была болезненность: 52,2%, 60,9% и 56,0% у участников групп А, В и С соответственно. Для всех групп исследования, наиболее часто сообщаемой системной реакцией после введения только Менактры или совместно с другими вакцинами была миалгия: 24,2%, 37,3% и 26,7% у участников групп А, В и С соответственно. Температура $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ регистрировалась у $< 1,0\%$ всех групп. (см. раздел “Совместное применение с другими вакцинами”).

Реакции в месте введения и системные реакции при совместном применении вакцины Менактра с адсорбированной вакциной, содержащей столбнячный и дифтерийный анатоксины

В рамках клинического исследования производилось сравнение частоты местных и системных реакций после введения вакцины Менактра при совместном применении с адсорбированной вакциной, содержавшей столбнячный и дифтерийный анатоксины (АДС-М), произведенной компанией Sanofi Pasteur Inc. (см. раздел “Взаимодействие с другими лекарственными препаратами” и “Совместное применение с другими вакцинами”, где приведено описание данного исследования). Боль в месте введения отмечалась чаще после введения АДС-М, нежели после введения вакцины Менактра (71 % против 53 %). Общая частота системных нежелательных реакций была выше при совместном применении вакцин Менактра и АДС-М, по сравнению с использованием вакцины Менактра через 28 дней после иммунизации АДС-М (59 % против 36 %). В обеих группах наиболее частыми

реакциями являлись: головная боль (36 % — группа совместного применения Менактра + АДС-М; 34 % — в группе совместного применения АДС-М + плацебо; 22 % — в группе использования только вакцины Менактра) и утомляемость (32 % — группа совместного применения Менактра + АДС-М; 29 % — в группе совместного применения АДС-М + плацебо; 17 % — в группе использования только вакцины Менактра). Повышение температуры тела $\geq 40,0$ °C отмечалось у $\leq 0,5$ % участников всех групп.

Реакции в месте введения и системные реакции, отмечавшиеся при совместном применении вакцины Менактра с полисахаридной вакциной для профилактики брюшного тифа

В рамках клинического исследования производилось сравнение частоты местных и системных реакций после введения вакцины Менактра в комбинации с полисахаридной вакциной для профилактики брюшного тифа, производства компанией Sanofi Pasteur SA (см. раздел “Взаимодействие с другими лекарственными препаратами” и “Совместное применение с другими вакцинами”, где приведено описание данного исследования). Боль после иммунизации вакциной для профилактики брюшного тифа отмечалась у большего количества участников, нежели после введения вакцины Менактра (76 % — при совместном применении полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа + плацебо; 47 % — при совместном применении вакцины Менактра + полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа). Большинство (70 % - 77 %) активно выявляемых местных реакций в обеих группах в местах всех инъекций имели 1 степень тяжести и разрешались в течение 3 дней после вакцинации. В обеих группах наиболее частой системной реакцией являлась головная боль (41 % — при совместном применении вакцины Менактра + полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа; 42 % — при совместном применении полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа + плацебо; 33 % — при использовании только вакцины Менактра) и утомляемость (38 % — при совместном применении вакцины Менактра + полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа; 35 % — при совместном применении полисахаридной вакцины для профилактики брюшного тифа + плацебо; 27 % — при использовании только вакцины Менактра). Повышение температуры тела $> 40,0$ °C и судороги не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Опыт пострегистрационного применения вакцины

В дополнение к нежелательным реакциям (НР), зарегистрированным в клинических исследованиях, ниже перечислены НР, сообщения о которых были получены после вывода вакцины Менактра на рынок. Данный перечень включает серьезные нежелательные

реакции, а также нежелательные реакции, которые были включены в перечень вакцин Республики Беларусь частоты встречаемости или возможной причинно-следственной связи с применением вакцины Менактра. Поскольку отчеты о данных нежелательных реакциях поступали спонтанно из популяции неизвестного размера, не представляется возможным надежно оценить их частоту или причинно-следственную связь с проведением вакцинации.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Лимфоаденопатия

Нарушения со стороны иммунной системы: реакция гиперчувствительности, в частности анафилаксия/анафилактическая реакция, свистящее дыхание, затруднение при дыхании, отек верхних дыхательных путей, крапивница, эритема, кожный зуд, гипотензия.

Нарушения со стороны нервной системы: синдром Гийена-Барре, парестезия, вазовагальный обморок (потеря сознания, обусловленная нарушениями регуляции со стороны вегетативной нервной системы), головокружение, судороги, паралич лицевого нерва, острый диссеминированный энцефаломиелит, поперечный миелит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: Обширная реакция в месте введения, проявляющаяся выраженным отеком конечности, может сопровождаться покраснением, чувством жара в месте инъекции, повышенной чувствительностью, или болезненностью в месте инъекции.

Пострегистрационное исследование безопасности

Риск СГБ после введения вакцины Менактра оценивался в рамках проводившегося в США ретроспективного когортного исследования, в котором использовалась база данных страховых требований 9 578 688 пациентов в возрасте 11-18 лет, из которых 1 431 906 (15 %) получили вакцину Менактра. Ни один из пациентов, описанных в 72 сообщениях о случаях СГБ, имевших медицинское подтверждение, не получал вакцину Менактра в течение 42 дней до развития симптомов. Еще 129 потенциальных случаев СГБ не были подтверждены или были исключены из анализов вследствие отсутствия или недостаточности приведенной медицинской информации. В рамках анализа, учитывавшего отсутствовавшие данные, оцененный приписываемый риск СГБ варьировал от 0 до 5 дополнительных случаев СГБ на 1 000 000 привитых в течение 6 недель после вакцинации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие при совместном применении с другими вакцинами

Вакцина Менактра вводилась одновременно с полисахаридной вакциной для профилактики брюшного тифа и с адсорбированной вакциной, содержащей столбнячный и дифтерийный анатоксины, предназначенной для использования у взрослых (АДС-М), у лиц в возрасте 18-

55 лет и 11-17 лет соответственно. У детей возраста 4-6 лет вакцина Менактра применялась совместно с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной), у детей младше 2 лет вакцина Менактра применялась совместно с одной или несколькими из следующих вакцин: ПКВ7, КПК, В, КПКВ и ГепА (см. раздел “Клинические исследования” и “Побочное действие”).

При совместном применении Менактры и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной) детям от 4 до 6 лет предпочтительно вводить одновременно обе указанные вакцины, или следует вводить вакцину Менактра перед применением вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной). Снижение иммунного ответа на вакцину Менактра было продемонстрировано при ее введении через месяц после введения вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной). Отсутствуют данные по оценке иммунного ответа на введение вакцины Менактра после введения вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточной) у детей до 4 лет или на введение вакцины Менактра лицам младше 11 лет после введения других вакцин, содержащих дифтерийный анатоксин (см. раздел “Клинические исследования”).

Титры пнемококковых антител против некоторых серотипов, содержащихся в ПКВ7, были снижены после одновременного введения вакцины Менактра и вакцины ПКВ7 (см. раздел “Совместное применение с другими вакцинами”).

Запрещается смешивать вакцину Менактра в одном шприце с другими вакцинами. При совместном применении вакцины Менактра с другими вакцинами, которые вводятся инъекционно, вводить вакцины необходимо всегда в разные участки тела, используя отдельные шприцы для каждой из них.

Иммуносупрессивная терапия

Различные варианты иммуносупрессивной терапии, в том числе лучевая терапия, антимаболиты, алкилирующие средства, цитотоксические средства и кортикостероиды (используемые в дозах, превышающих физиологические) могут снижать иммунный ответ на вакцинацию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Резюме рисков

При любой беременности существуют риски, связанные с пороками развития, потерей плода или иными неблагоприятными исходами. Согласно оценке, в общей популяции

жителей США, исходный риск серьезных пороков развития плода и выкидышей при клинически диагностированной беременности составляет от 2% до 4% и от 15% до 20%, соответственно. В США не проводилось хорошо контролируемых, соответствующих требованиям исследований применения вакцины Менактра у беременных женщин. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота серьезных пороков развития и выкидышей у женщин, получавших вакцину Менактра за 30 дней до наступления беременности или в течение нее, соответствуют расчетным исходным показателям.

Исследование влияния токсичности на развитие плода было проведено на самках мышей, которые получали вакцину Менактра 0,1 мл (отдельными дозами) перед спариванием и во время беременности (одна доза для использования у человека составляет 0,5 мл). В ходе исследования не было получено данных о причинении вреда для плода в результате применения вакцины Менактра (см. раздел “Данные на животных”).

Данные

Данные на людях

Реестр беременностей за 11 лет (2005-2016) включил в себя 222 отчета об использовании вакцины Менактра за 30 дней до или в любое время во время беременности. Из этих отчетов, исходы 87 были известны и занесены в реестр беременностей до того, как стали известны результаты. При проспективном наблюдении исходы этих беременностей включали 2 случая серьезных пороков развития и 6 выкидышей.

Данные на животных

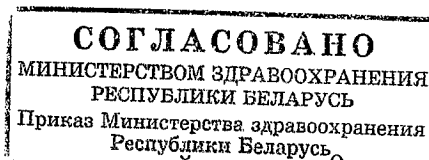
Исследование токсичности для развития плода было проведено на самках мышей, которые получали по 0.1 мл (раздельными дозами) вакцины Менактра в следующие установленные временные промежутки: 14 дней до зачатия, и на 6 и 18 дни беременности (одна доза для применения у человека составляет 0,5 мл). Пороков развития или их вариаций, связанных с вакцинацией у плода не наблюдалось, в исследовании не было отмечено нежелательных эффектов при отъеме от груди.

Грудное вскармливание

Резюме рисков

Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья должны оцениваться индивидуально относительно клинической потребности матери в вакцине Менактра и потенциальных нежелательных эффектах на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Данных для оценки влияния вакцины Менактра на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или на продукцию/экскрецию молока не имеется.

ОСОБЫЕ ПОПУЛЯЦИИ



Применение у детей

Вакцина Менактра не зарегистрирована для использования у детей ~~младше 9 месяцев~~. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у детей, получивших три дозы вакцины Менактра (в возрасте 2, 4 и 6 месяцев), выраженность ответа на антигены менингококка всех серогрупп была ниже по сравнению с ее использованием у более старших детей, получивших две дозы вакцины в возрасте 9 и 12 месяцев.

Применение в пожилом возрасте

Безопасность и эффективность вакцины Менактра при использовании у взрослых лиц старше 55 лет не установлены.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для внутримышечного введения 0,5 мл/доза.

По 1 дозе (0,5 мл) препарата во флаконе из прозрачного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 3 мл, который укупоривают бутиловой пробкой (не содержащей латекса) и закатывают алюминиевым колпачком, снабженным отрывной пластиковой крышечкой по типу «flip-off».

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Препарат, подвергшийся замораживанию, использованию не подлежит.

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Датой окончания срока годности считается последнее число месяца, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

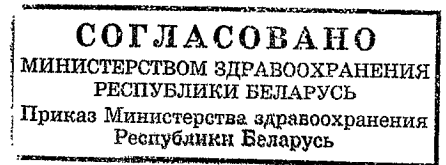
ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ

НДЗ

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Санофи Пастер Инк., США

94 80 - 2020



ПРОИЗВОДИТЕЛЬ / ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Санофи Пастер Инк., США

Дискавери Драйв, Свифтуотер, Пенсильвания, 18370

Sanofi Pasteur Inc., USA

Discovery Drive, Swiftwater Pennsylvania, 18370

Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять по адресу:

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2А,

тел/факс: +375-17-242-00-29,

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by,

заполнить извещение о нежелательной реакции на сайте: www.rceth.by

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe», Французская Республика, в Республике Беларусь,

220004 Минск, ул. Димитрова 5 – 40,

тел. +375 17 203 33 11,

e-mail: Pharmacovigilance-BY@sanofi.com