

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Menactra, 4 mikrograma/0,5 mL + 4 mikrograma/0,5 mL + 4 mikrograma /0,5 mL +4 mikrograma /0,5 mL, rastvor za injekciju

INN: vakcina protiv meningitisa (serogrupa A, C, Y i W-135), konjugovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka doza (0,5 mL) vakcine sadrži:

- polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupe A*	4 mikrograma
- polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupe C*	4 mikrograma
- polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupe Y*	4 mikrograma
- polisaharid <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupe W-135*	4 mikrograma

* konjugovane na protein toksoida difterije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar ili blago opalescentan rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Menactra je indikovana za aktivnu primarnu i buster imunizaciju osoba od 9 meseci do 55 godina starosti za prevenciju invazivnih meningokoknih oboljenja koje izaziva *N. meningitidis*, serogrupe A, C, Y i W-135.

Primena vakcine Menactra treba da bude zasnovana na nacionalnim preporukama za prevenciju invazivnih meningokoknih oboljenja.

Vakcina Menactra se ne koristi za lečenje meningokoknih infekcija.

Primena vakcine Menactra se takođe preporučuje za kontrolu epidemije invazivnih meningokoknih oboljenja.

Vakcina Menactra može da se koristi za buster vakcinaciju kod osoba koje su prethodno vakcinisane monovalentnom vakcinom protiv meningitisa (serogrupa C).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primarna vakcinacija

- Kod dece uzrasta od 9 do 23 meseca vakcina Menactra se primenjuje u seriji od 2 doze sa razmakom od najmanje tri meseca.
- Kod osoba od 2 do 55 godina starosti vakcina Menactra se primenjuje u jednoj dozi.

Revakcinacija

Pojedinačna buster doza može biti primenjena kod osoba od 15 do 55 godina starosti, koje su kontinuirano izložene riziku od meningokoknih bolesti, i ukoliko je prošlo najmanje 4 godine od prethodne doze vakcine.

Primena

Vakcina Menactra se primenjuje kao pojedinačna doza od 0,5 mL intramuskularno, po mogućstvu u anterolateralni deo natkolenice ili regiju deltoidnog mišića u zavisnosti od uzrasta i mišićne mase primaoca.

Ne primenjivati intravenski.

Supkutana ili intadermalna primena vakcine treba da se izbegava, jer nisu sprovedena klinička ispitivanja kako bi se utvrdila bezbednost i efikasnost ovih načina primene vakcine.

Istovremena primena sa drugim vakcinama (videti odeljak 4.5)

Za uputstvo o pripremi rastvora za primenu videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Teške reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa) nakon prethodne primene vakcina koje sadrže meningokokne kapsularne polisaharide, toksoid difterije ili CRM₁₉₇ ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

***Guillain Barre* sindrom (GBS)**

Osobe sa prethodno dijagnostikovanim *Guillain Barre* sindromom (GBS) mogu biti pod povećanim rizikom od GBS nakon primene vakcine Menactra. Odluku o primeni vakcine Menactra treba doneti nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Registrovana je pojava GBS u temporalnoj vezi nakon primene vakcine Menactra. Rizik od GBS-a nakon primene vakcine Menactra procenjen je u postmarketinškoj retrospektivnoj kohortnoj studiji (videti Postmarketinška iskustva, postmarketinške studije bezbednosti).

Prevenција i upravljanje alergijskim reakcijama na vakcinu

Pre primene vakcine Menactra u cilju procene odnosa koristi i rizika, potrebno je da zdravstveni radnik pregleda istoriju imunizacije zbog moguće osetljivosti na vakcinu i neželjenih reakcija povezanih sa prethodnom primenom vakcine. Epinefrin i druga odgovarajuća sredstva za kontrolu trenutnih alergijskih reakcija moraju biti odmah na raspolaganju u slučaju da dođe do akutne anafilaktičke reakcije.

Imunosupresija

Imunokompromitovane osobe, uključujući i osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju, mogu imati umanjen imunski odgovor na vakcinu Menactra.

Nedostatak aktivacije komplementa

Osobe sa određenim nedostacima aktivacije komplementa i osobe koje primaju lekove koji sprečavaju aktivaciju komplementa (npr. ekulizumab) su pod povećanom riziku za invazivnu bolest uzrokovanu bakterijom *N. meningitidis*, uključujući invazivnu bolest izazvanu serogrupama A, C, Y i W-135, čak i ako razviju antitela nakon vakcinacije vakcinom Menactra.

Ograničenja efektivnosti vakcine

Postoji mogućnost da vakcina Menactra neće zaštititi sve vakcinisane.

Sinkopa

Sinkopa (nesvestica) je prijavljena nakon primene vakcina Menactra. Potrebno je postojanje procedure kako bi se sprečile povrede od padova i upravljalo reakcijama sinkope.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Menactra je istovremeno primenjena sa Typhim Vi vakcinom (vakcina protiv trbušnog tifusa) i sa vakcinom protiv difterije i tetanusa za odrasle (Td) pojedincima starosti od 18 do 55 godina i od 11 do 17 godina starosti. Kod dece 4 do 6 godina starosti, vakcina Menactra je primenjena istovremeno sa Tripacel

vakcinom, i kod dece mlađe od 2 godine, Menactra je istovremeno primenjena sa jednom ili više sledećih vakcina : PCV7, MMR, V, MMRV, HepA ili Hib (videti odeljak 4.8).

Kada treba primeniti vakcinu Menactra i Tripacel kod dece uzrasta 4 do 6 godina, prednost treba dati istovremenoj primeni dve vakcine ili primeni vakcinu Menactra pre vakcine Tripacel. Primena vakcine Menactra mesec dana nakon primene vakcine Tripacel pokazala je smanjen odgovor meningokoknih antitela na vakcinu Menactra. Podaci za procenu imunskog odgovora na vakcinu Menactra primenjenu mlađoj deci nakon primene vakcine Tripacel, ili na vakcinu Menactra primenjenu osobama mlađim od 11 godina nakon primene druge vakcine koja sadrži toksoid difterije nisu dostupni.

Kada se vakcina Menactra primenjuje istovremeno sa PCV7, odgovor antitela na neke serotipove PCV7 je smanjen.

Vakcina Menactra se ne sme mešati sa bilo kojom vakcinom u istom špricu. U slučaju istovremene primene potrebno je koristiti različite špriceve i različito mesto primene.

Imunosupresivne terapije, kao što su zračenje, antimetaboliti, alkilirajući agensi, citotoksični lekovi i kortikosteroidi (u dozama većim od fizioloških) mogu da smanje imunološku reakciju na vakcine.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Pregled rizika

U svakoj trudnoći postoji rizik od urođenih mana, gubitka trudnoće ili drugog neželjenog ishoda. U opštoj populaciji SAD-a, procenjena pozadina rizika od velikih urođenih mana i pobačaja klinički prepoznatih trudnoća iznosi 2-4%, odnosno 15-20%. Ne postoji adekvatna i dobro kontrolisana studija primene vakcina Menactra kod trudnica u SAD-u. Dostupni podaci pokazuju da je stopa velikih urođenih mana i pobačaja kod žena koje su primile vakcinu Menactra 30 dana pre trudnoće ili tokom trudnoće, konzistentna sa procenjenom osnovnom stopom.

Studija razvojne toksičnosti sprovedena je na ženama miša kojima je dato 0,1 mL (u podeljenim dozama) vakcine Menactra pre parenja ili tokom gestacije (pojedinačna humana doza je 0,5 mL). Studija nije pokazala štetne uticaje vakcine Menactra na fetus.

Podaci na ljudima

Registar trudnoća koji obuhvata raspon od 11 godina (2005-2016) uključuje 222 izveštaja izloženosti vakcini Menactra 30 dana pre trudnoće ili u bilo kom trenutku trudnoće. Od ovih izveštaja, 87 ima poznat ishod i u registar su bili uključeni pre nego što je ishod bio poznat. Među ovim potencijalno praćenim trudnoćama, ishodi su uključivali i 2 velika urođena defekta i 6 pobačaja.

Podaci na životinjama

Studija razvojne toksičnosti sprovedena je na ženama miša. Životinjama je primenjeno 0,1 mL vakcine Menactra (u podeljenim dozama) u svakoj od sledećih vremenskih tačaka: 14 dana pre parenja, i 6. i 18. dana gestacije (pojedinačna humana doza je 0,5 mL). U studiji nisu primećene fetalne malformacije ili promene povezane sa vakcinom, ni neželjene reakcije na razvoj predodvikavanja.

Dojenje

Pregled rizika

Razvojne i zdravstvene prednosti dojenja treba uzeti u obzir zajedno sa kliničkom potrebom majke za vakcinom Menactra, i svim mogućim neželjenim reakcijama na dete koje doji. Nisu dostupni podaci za procenu uticaja vakcine Menactra na dete koje doji ili na produkciju/ekskreciju mleka.

Pedijatrijska populacija

Upotreba vakcine Menactra kod odojčadi mlađe od 9 meseci nije odobrena. Raspoloživi podaci pokazuju da odojčad koja su primila 3 doze vakcine Menactra (u 2, 4. i 6. mesecu) imala su smanjen odgovor na svaku meningokoknu serogrupu vakcine u odnosu na stariju decu koja su primila 2 doze u 9. i 12. mesecu.

Gerijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost vakcine Menactra kod odraslih osoba starijih od 55 godina nisu ustanovljene.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Podaci iz kliničkih studija

Pošto su kliničke studije sprovedene pod veoma različitim uslovima, stopa neželjenih reakcija dobijena u kliničkim studijama za ovu vakcinu ne može biti direktno poređena sa stopom neželjenih reakcija u kliničkoj studiji druge vakcine i ne može pokazati stopu dobijenu u praksi.

Studije sprovedene na pacijentima uzrasta od 9 do 12 meseci

Bezbednost vakcine Menactra je evaluirana u četiri kliničke studije koje su uključile 3721 pacijenta koji je primio vakcinu Menactra u uzrastu od 9 do 12 meseci starosti. U uzrastu od 12 meseci, deca su primila i jednu ili više drugih vakcina (Vakcina protiv malih boginja, zauški, rubele i virusa varičele (MMRV) ili vakcinu protiv malih boginja, zauški i rubele (MMR) i vakcinu protiv varičela virusa; sedmovalentnu konjugovanu vakcinu protiv pneumokoka (difterija CRM₁₉₇ protein (PCV7); vakcinu protiv hepatitisa A (HepA)). Kontrolna grupa od 997 dece je uključena u uzrastu od 12 meseci i primila je dve ili više vakcine (MMRV (ili MMR + V), PCV7, HepA). Tri procenta dece je primilo MMR + V, umesto MMRV sa 12 meseci starosti.

Primarna studija bezbednosti je kontrolisano ispitivanje koje je uključilo 1256 dece koja su primila vakcinu Menactra u uzrastu od 9 meseci i 12 meseci starosti. Sa 12 meseci deca su primila MMRV (ili MMR + V), PCV7, i HepA. Kontrolna grupa od 522 dece je primila MMRV, PCV7 i HepA. Od 1778 dece, 78% učesnika (Menactra vakcina, N=1056; kontrolna grupa, N=322) je uključena u SAD i 22% u Čileu (Menactra vakcina N=200, kontrolna grupa= 200).

Studije sprovedene na pacijentima od 2 do 55 godina

Bezbednosni profil vakcine Menactra je procenjen u 8 kliničkih studija koje su uključile 10057 učesnika starosti od 2 do 55 godina koji su primili vakcinu Menactra i 5266 učesnika koji su primili vakcinu Menomune - A/C/Y/W-135, meningokoknu polisaharidnu vakcinu, serogrupe A, C, Y, W-135, kombinovanu. Nije bilo značajnih razlika u demografskim karakteristikama između grupa vakcina. Među primaocima vakcine Menactra od 2 do 55 godina starosti, 24,0% je imalo između 2 i 10 godina, 16,2 % je imalo od 11 do 14 godina, 40,4% od 15 do 25 godina i 19,4% od 26 do 55 godina. Među primaocima Menomune -A/C/Y/W-135 vakcine od 2 do 55 godina starosti, 42,3 % je imalo između 2 i 10 godina, 9,3% je imalo od 11 do 14 godina, 30,0% od 15 do 25 godina i 18,5% od 26 do 55 godina. Tri primarne studije bezbednosti su bile randomizovane, aktivno kontrolisana ispitivanja koja su uključila osobe od 2 do 10 godina (Menactra vakcina, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina, N=1519), od 11 do 18 godina (Menactra vakcina, N= 2270; Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina, N=972) i od 18-55 godina (Menactra vakcina, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina, N=1170). Od 3232 dece uzrasta 2-10 godina, 68% učesnika (Menactra vakcina, N= 1164; Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina, N=1031) je uključeno na mestima u SAD i 32% (Menactra vakcina, N= 549; Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina, N=488) u Čileanskim mestima. Medijana uzrasta u Čileanskim i Sjedinjenoameričkim subpopulacijama je bila 5, odnosno 6 godina. Svi adolescent i odrasli su uključeni na SAD mestima. Kako se način primene razlikovao za dve vakcine (vakcina Menactra je data intramuskularno, a Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina supkutano) studija je razlikovala osoblje koje prikuplja bezbednosne podatke od osoblja koje je primenjivalo vakcinu.

Studija buster vakcinacije

U otvoreno označenom ispitivanju sprovedenom u SAD-u, bilo je uključeno 834 osobe da prime jednu dozu vakcine Menactra, 4-6 godina nakon primarne doze. Medijana uzrasta učesnika je bila 17,1 godina u vreme buster doze.

Evaluacija bezbednosti

Učesnici su praćeni nakon svake vakcinacije 20-30 min za trenutne reakcije, zavisno od studije. Podsticane reakcije na mestu primene i sistemske reakcije zabeležene su u dnevniku 7 uzastopnih dana nakon svake vakcinacije. Učesnici su praćeni 28 dana (30 dana za odojčad i malu decu) za nepodsticane neželjene reakcije i 6 meseci nakon vakcinacije za posete hitnoj pomoći, neočekivane posete službenim lekarima i ozbiljne neželjene reakcije (SAE). Informacije o nepodsticanim neželjenim reakcijama su dobijene ili telefonskim upitima ili u privremenim posetama klinici. Informacije o neželjenim reakcijama koje su se desile 6 meseci nakon vakcinacije dobijene su preko skriptovanih telefonskih upita.

Ozbiljne neželjene reakcije u svim studijama bezbednosti

Ozbiljne neželjene reakcije prijavljene su u period 6 meseci nakon vakcinacije kod pojedinaca od 9 meseci do 55 godina starosti. Kod dece koja su primila vakcinu Menactra sa 9 i sa 12 meseci starosti, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija bila je 2,0-2,5%. Kod učesnika koji su primili jednu ili više vakcina za decu (bez istovremene primene vakcine Menactra) sa 12 meseci, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija je bila 1,6% - 3,6%, u zavisnosti od broja i tipa primenjene vakcine. Kod dece od 2-10 godina starosti, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija je 0,6% nakon primene vakcina Menactra i 0,7% nakon primene Menomune – A/C/Y/W-135 vakcine. Kod adolescenata starosti od 11 do 18 godina, i odraslih od 18 do 55 godina, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija je 1% nakon primene vakcine Menactra i 1,3% nakon primene Menomune –A/C/Y/W-135 vakcine. Kod adolescenata i odraslih, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija je 1,3% nakon buster vakcinacije vakcinom Menactra.

Podsticane neželjene reakcije u studijama bezbednosti primarne vakcinacije

Najčešće prijavljivane podsticane reakcije na mestu primene i sistemske neželjene reakcije tokom 7 dana nakon vakcinacije kod dece od 9 meseci i 12 meseci starosti bile su osjetljivost na mestu primene i razdražljivost.

Načešće prijavljivane podsticane lokalne i sistemske neželjene reakcije kod dece iz SAD-a, uzrasta 2-10 godina bile su bol na mestu primene i razdražljivost. Dijareja, pospanost i anoreksija takođe su bile česte. Najčešće prijavljene podsticane neželjene reakcije na mestu primene i sistemske neželjene reakcije kod adolescenata uzrasta 11 do 18 godina, i odraslih 11 do 55 godina starosti, nakon pojedinačne doze, bile su bol na mestu primene, glavobolja i umor. Izuzev crvenila kod odraslih, reakcije na mestu primene bile su češće prijavljivane nakon vakcinacije vakcinom Menactra nego nakon vakcinacije vakcinom Menomune – A/C/Y/W-135.

Tabela 1. Procenat prijavljenih neželjenih reakcija u SAD-u u roku od 7 dana nakon primene vakcine u uzrastu od 9 meseci i 12 meseci

	Menactra u 9. mesecu N ^d =998 - 1002			Menactra + PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c u 12 mesecu starosti N ^d =898 - 908			PCV7 ^a + MMRV ^b + HepA ^c U 12. mesecu starosti N ^d =302 - 307		
Reakcija	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3	Bilo koja	Stepen 2	Step -en 3	Bilo koja	Stepen 2	Step- en 3
Lokalno /Mesto primene									
Osetljivost^c									
Mesto primene vakcina Menactra	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
Mesto primene PCV7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
Mesto primene MMRV	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0
Mesto primene HepA	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3
Eritem^f									
Mesto primene vakcina Menactr	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
Mesto primene PCV7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
Mesto primene MMRV	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
Mesto primene HepA	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Otok^f									
Mesto primene vakcine Menactra	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
Mesto primene PCV7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
Mesto primene MMRV	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
Mesto primene HepA	-	-	-	16,4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Sistemska reakcija									
Iritacija ^g	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Abnormalno plakanje ^h	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Pospanost ⁱ	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Gubitak apetita ^j	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Povraćanje ^k	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Groznica ^l	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

^aPCV7 (Prevnar®) = Pneumokokna 7-valentna konjugatna vakcina

^bMMRV (ProKuard®) = vakcina protiv rubeole, zaušaka, rubele i varičele

^cHepA (VAQTA®) = Hepatitis A vakcina, inaktivisana

^dN = Broj učesnika sa dostupnim podacima.

^eStepen 2: plakanje i protesti kada se dodirne mesto injekcije, stepen 3: plakanje kada se pokreće injektovani ekstremitet ili se smanjuju pokreti injektiranog ekstremiteta.

^fStepen 2: $\geq 1,0$ inča do $< 2,0$ inča, stepen 3: $\geq 2,0$ inča.

^gStepen 2: zahteva veću pažnju, stepen 3: neuporedivo.

^hStepen 2: 1 do 3 sata, stepen 3: > 3 sata.

ⁱStepen 2: nije zainteresovan za okolinu ili se nije probudio za hranu / obrok, Stepen 3: većim delom spava ili se teško budi

^j2. stepen: u potpunosti propustio 1 ili 2 hranjenja / obroka, Stepen 3: odbija ≥ 3 hranu / obroke ili odbija većinu hrane / obroka.

^kStepen 2: 2 do 5 epizoda u 24 sata, stepen 3: ≥ 6 epizoda u toku 24 sata ili zahtevaju parenteralnu hidrataciju.

^lStepen 2: $> 38,5$ °C do $\leq 39,5$ °C, stepen 3: $> 39,5$ °C.

Tabela 2. Procenat učesnika u SAD-u uzrasta od 7 do 10 godina starosti koji su prijavili neželjene reakcije u roku od 7 dana posle primene vakcine

Reakcija	Menactra N ^a 1156-1157			Menomune – A/C/Y/W-135 N ^a =1027		
	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3
Bol ^b	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Crvenilo ^c	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0
Induracija ^c	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Otok ^c	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
Sistemska reakcija						
Iritacija ^d	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Dijareja ^e	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Pospanost ^f	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Anoreksija ^g	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Artralgija ^h	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Groznica ⁱ	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Osip ^j	3,4	-	-	3,0	-	-
Povraćanje ^k	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Konvulzije ^l	0,0	-	-	0,0	-	-

^aN = Ukupan broj učesnika koji prijavljuju najmanje jednu neželjenu reakciju. Prosečna starost učesnika bila je 6 godina u obe grupe vakcina.

^bStepen 2: ometa normalne aktivnosti, stepen 3: onemogućavanje, nepripremljen za pokretanje ruke

^cStepen 2: 1,0-2,0 inča, stepen 3: $> 2,0$ inča.

^dStepen 2: 1-3 sata trajanja, stepen 3: > 3 sata trajanja.

^eStepen 2: 3-4 epizode; Stepen 3: ≥ 5 epizode

^fStepen 2: ometa normalne aktivnosti, 3. stepen: onesposobljavanje, nepripremljen za igranje ili interakciju sa drugima

^gStepen 2 preskočio 2 obroka, stepen 3: preskočio ≥ 3 obroka.

^hStepen 2 smanjen opseg kretanja zbog boli ili neugodnosti, stepen 3: nesposobnost za kretanje glavnih zglobova zbog bolova

ⁱstepen 2: Oralna ekvivalentna temperatura; 2. stepen: 38,4 °C do 39,4 °C, stepen 3: $\geq 39,5$ °C

^jNavedeni neželjeni događaji su prijavljeni kao prisutni ili odsutni.

^kStepen 2: 2 epizode, stepen 3: ≥ 3 epizode.

Napomena: Tokom studije 1. stepen, 2. stepen i stepen 3. su sakupljeni kao blago, umereno i teško

Tabela 3. Procenat učesnika uzrasta od 11 do 18 godina koji su prijavili neželjenje reakcije u roku od 7 dana posle primene vakcine kao pojedinačne doze

Reakcija	Menactra N ^a 2264-2265			Menomune – A/C/Y/W-135 N ^a 970		
	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3
Bol ^b	59,2 ^c	12,8 ^c	0,3	28,7	2,6	0,0
Induracija ^d	15,7 ^c	2,5 ^c	0,3	5,2	0,5	0,0
Crvenilo ^d	10,9 ^c	1,6 ^c	0,6 ^c	5,7	0,4	0,0
Otok ^d	10,8 ^c	1,9 ^c	0,5 ^c	3,6	0,3	0,0
Sistemska reakcija						
Glavobolja ^e	35,6 ^c	9,6 ^c	1,1	29,3	6,5	0,4
Umor ^e	30,0 ^c	7,5	1,1	25,1	6,2	0,2
Slabost ^e	21,9 ^c	5,8 ^c	1,1 ^c	16,8	3,4	0,4
Artralgija ^e	17,4 ^c	3,6 ^c	0,4	10,2	2,1	0,1
Dijareja ^f	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Anoreksija ^g	10,7 ^c	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Jeza ^e	7,0 ^c	1,7 ^c	0,2	3,5	0,4	0,1
Groznica ^h	5,1 ^c	0,6	0,0	3,0	0,3	0,1
Povraćanje ⁱ	1,9	0,4	0,3	1,4	0,5	0,3
Osip ^j	1,6	-	-	1,4	-	-
Konvulzije ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^aN broj učesnika iz dostupnih podataka

^bStepen 2: ometa ili ograničava uobičajeni kretanje ruku, stepen 3: onemogućavanje, nesposoban pokretati ruku.

^cDenotes p <0,05 nivo značajnosti. P-vrednosti su izračunate za svaku kategoriju i težinu korišćenjem testa *Chi Skuare*.

^dStepen 2: 1,0-2,0 inča, stepen 3: > 2,0 inča.

^eStepen 2: ometa normalne aktivnosti, stepen 3: zahtevaju odmor u krevetu.

^fStepen 2: 3-4 epizode, stepen 3: ≥5 epizoda.

^gStepen 2: preskočio 2 obroka, stepen 3: preskočio ≥3 obroka.

^hOralna ekvivalentna temperatura; 2. stepen: 38,5 °C do 39,4 °C, stepen 3: ≥39,5 °C.

ⁱStepen 2: 2 epizode, 3. stepen ≥3 epizode.

^jOvi neželjeni događaji su prijavljeni kao prisutni ili odsutni.

Napomena: Tokom studije, stepen 1, stepen 2 i stepen 3 su sakupljeni kao blago, srednje i teško.

Tabela 4. Procenat učesnika uzrasta od 18 do 55 godina koji su prijavili neželjenje reakcije u roku od 7 dana posle primene vakcine kao pojedinačne doze

Reakcija	Menactra N ^a 1371			Menomune – A/C/Y/W-135 N ^a 1159		
	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3	Bilo koja	Stepen 2	Stepen 3
Bol ^b	53,9 ^c	11,3 ^c	0,2	48,1	3,3	0,1
Induracija ^d	17,1 ^c	3,4 ^c	0,7 ^c	11,0	1,0	0,0
Crvenilo ^d	14,4	2,9	1,1 ^c	16,0	1,9	0,1
Otok ^d	12,6 ^c	2,3 ^c	0,9 ^c	7,6	0,7	0,0
Sistemska reakcija						
Glavobolja ^e	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Umor ^e	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Slabost ^e	23,6	6,6 ^c	1,1	22,3	4,7	0,9

Artralgija ^e	19,8	4,7 ^c	0,3	16,0	2,6	0,1
Dijareja ^f	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Anoreksija ^g	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Jeza ^e	9,7 ^c	2,1 ^c	0,6 ^c	5,6	1,0	0,0
Povraćanje ^h	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Groznica ⁱ	1,5 ^c	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Osip ^j	1,4	-	-	0,8	-	-
Konvulzije ^j	0,0	-	-	0,0	-	-

^aN broj učesnika iz dostupnih podataka

^bStepen 2: ometa ili ograničava uobičajeni kretanje ruku, stepen 3: onemogućavanje, nesposoban pokretati ruku.

^cDenotes p <0.05 nivo značajnosti. P-vrednosti su izračunate za svaku kategoriju i težinu korišćenjem testa *Chi Skuare*.

^dStepen 2: 1,0-2,0 inča, stepen 3:> 2,0 inča.

^eStepen 2: ometa normalne aktivnosti, stepen 3: zahtevaju odmor u krevetu.

^fStepen 2: 3-4 epizode, stepen 3: ≥5 epizoda.

^gStepen 2: preskočio 2 obroka, stepen 3: preskočio ≥3 obroka.

^hOralna ekvivalentna temperatura; 2. stepen: 38,5 ° C do 39,4 ° C, stepen 3: ≥39,5 ° C.

ⁱStepen 2: 2 epizode, 3. stepen: ≥3 epizode.

^jOvi neželjeni događaji su prijavljeni kao prisutni ili odsutni.

Napomena: Tokom studije, stepen 1, stepen 2 i stepen 3 su sakupljeni kao blago, srednje i teško.

Podsticane neželjene reakcije u studijama buster vakcinacije

Za opis dizajna studije i broj učesnika, pogledati **Iskustvo iz kliničkih studija, Studija buster vakcinacije**. Najčešće prijavljivane podsticane neželjene reakcije na mestu primene i sistemske neželjene reakcije u toku 7 dana od vakcinacije bile su bol (60,2%) i mialgija (42,8%). Ukupna stopa podsticanih reakcija na mestu primene i podsticanih sistemskih reakcija bila je slična onima koje su primećene kod adolescenata i odraslih nakon jedne doze vakcine Menactra. Većina podsticanih reakcija bile su stepena 1 ili 2 i povukle su se u roku od 3 dana.

Neželjene reakcije u studijama istovremene primene vakcina

Podsticane neželjene reakcije na mestu primene i sistemske reakcije u slučaju istovremene primene sa drugim pedijatrijskim vakcinama u rutinskoj primeni

Za opis dizajna studije i broj učesnika videti **Iskustvo u kliničkim studijama, Istovremena primena vakcina**

U studiji bezbednosti primarne vakcinacije, učestvovalo je 1378 dece iz SAD-a koja su primila samu vakcinu Menactra sa 9 meseci starosti i vakcinu Menactra sa jednom ili više rutinski primenjivanih vakcina (MMRV, PCV7 i HepA) sa 12 meseci starosti (N=961). Druga grupa dece primila je dve ili više rutinski primenjivanih vakcina (MMRV, PCV7 i HepA vakcine) (kontrolna grupa, N=321) sa 12 meseci starosti. U Tabeli 1 prikazana je učestalost pojavljivanja izazvanih neželjenih događaja. Učesnici koji su sa 12 meseci starosti primili vakcinu Menactra i istovremeno vakcine gore opisane, prijavili su sličnu frekvencu osetljivosti, crvenila i oticanja na mestu primene vakcine Menactra i druge istovremeno primenjene vakcine. Osetljivost je bila najčešće prijavljena reakcija na mestu primene (48%, 39%, 46% i 43% na mestu primene vakcine Menactra, MMRV, PCV7 i HepA). Razdražljivost je bila najčešće prijavljena sistemska reakcija, prijavljena kod 62% primalaca vakcine Menactra sa istovremeno primenjeno više vakcina, i 65% u kontrolnoj grupi.

U randomizovanoj, paralelnoj grupi, multicentričnog kliničkog ispitivanja sprovedenog u SAD na deci, 4 do 6 godina starosti, vakcina Menactra je primenjena na sledeći način: 30 dana nakon istovremene primene Tripacel vakcine, vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularna), adsorbovana (DTacP), proizvedene od strane Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, inaktivisane vakcine protiv poliomijelitisa (IPV), proizvedene od strane Sanofi Pasteur SA (grupa A); istovremeno sa Tripacel vakcinom, praćenom IPV-om 30 dana kasnije (grupa B); istovremeno sa IPV vakcinom, praćenom Tripacel vakcinom 30 dana kasnije (grupa C). Podsticane neželjene reakcije na mestu primene i sistemske reakcije zabeležene su u kartici

dnevnika 7 uzastopnih dana nakon svake vakcinacije. Za sve grupe uključene u studiji, najčešće prijavljivana podsticana neželjena reakcija na mestu primene vakcine Menactra bila je bol: 52, 2% u grupi A, 60,9% u grupi B i 56,0% u grupi C. Za sve grupe uključene u studiji, najčešće prijavljivana sistemska neželjena reakcija nakon primene vakcine Menactra same ili istovremeno sa drugim vakcinama bila je mialgija: 24,2%, 37,3% i 26,7% u grupi A, B i C. Povišena telesna temperatura $>39,5^{\circ}\text{C}$ dogodila se kod $<1,0\%$ u svim grupama.

Podsticane reakcije na mestu primene i sistemske reakcije nakon istovremene primene vakcine protiv difterije i tetanusa, adsorbovane (Td)

U kliničkoj studiji poređena je stopa lokalnih i sistemskih reakcija nakon primene vakcine Menactra sa vakcinom protiv difterije i tetana, adsorbovanom proizvedene od strane Sanofi Pasteur Inc. Bol na mestu primene je prijavljen češće nakon vakcinacije protiv difterije i tetanus nego nakon vakcinacije vakcinom Menactra (71% u poređenju 53%). Ukupna stopa sistemskih neželjenih reakcija bila je veća u slučaju istovremene primene nego kada je Menactra primenjena 28 dana nakon primene vakcine protiv difterije i tetanus (59% u odnosu na 36%). U obe grupe, najčešće reakcije su bile glavobolja (Menactra + Td, 36%, Td + placebo, 34%, sama Menactra, 22%) i umor (Menactra + TD, 32%, Td + placebo, 29%, sama Menactra 17%). Telesna temperatura $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ dogodila se na $\leq 0,5\%$ u svim grupama.

Podsticane reakcije na mestu primene i sistemske reakcije nakon istovremene primene Vi polisaharidne vakcine protiv trbušnog tifusa

U kliničkoj studiji poređena je stopa lokalnih i sistemskih neželjenih reakcija nakon primene vakcine Menactra sa Typhim Vi vakcinom, vakcinom protiv trbušnog tifusa, polisaharidnom, proizvedenom od strane Sanofi Pasteur SA. Više učesnika je iskusilo bol nakon primene vakcine protiv trbušnog tifusa nego nakon primene vakcine Menactra (tifus + placebo, 76% u odnosu na vakcinu Menactra + tifus, 47%). Većina (70-77%) podsticanih reakcija na mestu primene za obe grupe prijavljene su kao stepen 1 i spontanano su se povukle u roku od 3 dana nakon vakcinacije. U obe grupe, najčešća sistemska reakcija bila je glavobolja (Menactra + tifus, 41%, tifus + placebo, 42%, sama Menactra, 33%) i umor (Menactra + tifus, 38%, tifus + placebo, 35%, sama Menactra, 27%). Groznica ≥ 40 i konvulzije nisu prijavljeni ni u jednoj grupi.

Postmarketinška iskustva

Pored prijava iz kliničkih studija, na osnovu spontanog prijavljivanja širom sveta, sledeća neželjena dejstva su prijavljena tokom komercijalne primene vakcine Menactra. Ova lista uključuje ozbiljna neželjena dejstva i/ili neželjena dejstva uključena na osnovu jačine i učestalosti prijavljivanja ili prihvatljive uzročne veze sa vakcinom Menactra. Kako su ovi događaji prijavljivani dobrovoljno iz populacije neizvesne veličine, ne može se precizno izračunati njihova učestalost ili uspostaviti uzročna veza sa vakcinacijom.

Poremećaji krvnog i limfnog sistema

limfadenopatija

Poremećaji imunskog sistema

Reakcije preosetljivosti kao što su anafilaksa/anafilaktičke, otežano disanje, otok gornjih disajnih puteva, urtikarija, eritem, pruritus, hipotenzija.

Poremećaji nervnog sistema

Guillain-Barré sindrom, parestezija, vazovagalna sinkopa, vrtoglavica, konvulzije, paraliza lica, akutni diseminovani encefalomijelitis, transverzalni mijelitis.

Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva

Mialgija.

Opšti poremećaji i stanje na mestu primene

Velike reakcije na mestu primene, obimni otoci ekstremiteta u koji je vakcina primenjena (mogu biti udruženi sa eritemom, toplinom i osjetljivošću ili bolom na mestu primene).

Postmarketinška studija bezbednosti

Rizik od pojave GBS-a nakon primene vakcine Menactra procenjena je u retrospektivnoj kohortnoj studiji u SAD-u koristeći tvrdnje iz zdravstvenih podataka 9578688 pojedinaca uzrasta od 11 do 18 godina, od kojih je 1431906 (15%) primilo vakcinu Menactra. Od 72 slučaja GBS-a potvrđenih zdravstvenim kartonima, nijedan nije primio vakcinu Menactra 42 dana pre pojave simptoma. Dodatno 129 potencijalnih slučajeva GBS-a ne mogu biti potvrđena, niti isključena zbog odsustva odnosno, nedovoljno informacija u zdravstvenom kartonu. U analizi koja je uzela u obzir nedostajuće podatke, pripisani rizik od GBS-a kretao se od 0 do 5 dodatnih slučajeva GBS-a po 1000000 vakcinisanih tokom 6 nedelja nakon vakcinacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije primenjivo.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcina protiv meningitisa

ATC šifra: J07AH08

Meningokokne bolesti, uključujući meningitis i septikemiju su uzrokovane bakterijom *N. meningitidis* kod koje je identifikovano nekoliko serogrupa. Vakcina Menactra pruža zaštitu protiv infekcija izazvanih serogrupama A, C, Y i W-135.

Efikasnost

Klinička ispitivanja efikasnosti nisu sprovedena pošto je indukcija serumskih baktericidnih antitela uspostavljena kao oznaka efikasnosti za vakcine protiv meningokoka.

Podaci dobijeni tokom kampanje vakcinacije sprovedene 1999-2000. godine u Velikoj Britaniji, sa tri konjugata serogrupa C meningokoka, serogrupa C, pokazali su da je titar SBA $\geq 1: 8$, koji koristi serum mladunca kunića kao izvor komplementa, u korelaciji sa zaštitom. Međutim, za ostale serološke grupe, minimalni zaštitni titer SBA protiv meningokokne bolesti nije utvrđen. Dokazi da baktericidno antitelo komplementom pruža zaštitu od invazivne meningokokne bolesti (IMD) zabeleženo je u studijama koje je proveo Vojni institut za istraživanje *Walter Reed*. Goldschneider i saradnici obezbedili su dokaze da je postojala jaka korelacija između titara baktericidnih antitela (SBA koristeći humani komplement) $\geq 1: 4$ i zaštitu od meningokokne bolesti serogrupa C. U ispitivanjima vakcine Menactra kod dece, primenjen je serumski baktericidni test pomoću humanog komplementa (SBA-HC) za procenu odgovora antitela za sve 4 serogrupe. Konzervativni titar od 1: 8 je serološka krajnja tačka koja se koristi za procenu odgovora antitela. Studije sprovedene sa meningokoknom polisaharidnom vakcinom, grupe A, C, Y i W-135 kombinovane, Menomune - A / C / Y / W-135, pokazale su da 4-kratno povećanje baktericidnih antitela pokazuje zaštitu kod odraslih.

Vakcina Menactra je procenjena procenom proizvodnje specifičnih funkcionalnih antitela prema istim serološkim kriterijumima koji se smatraju surogatnim markerima zaštite.

Imunogenost

Vakcina Menactra podstiče proizvodnju antitela specifičnih za kapsularne polisaharide svih seroloških grupa vakcina (A, C, Y i W-135), koji su sposobni da ubiju odgovarajuće bakterije. Imunogenost je procenjena merenjem ovih funkcionalnih antitela u serumskom baktericidnom testu (SBA) korišćenjem seruma kunića (SBA-BR) ili humanog (SBA-HC) seruma kao izvora komplementa.

Imunogenost u populaciji od 9 meseci do 23 meseca života

Imunogenost vakcine Menactra proučavana je u tri klinička ispitivanja kod približno 2250 odojčadi uzrasta od 9 do 18 meseci, kada su jedna ili dve doze bile primenjene bilo sama ili sa istovremenom pedijatrijskom vakcinom (MMRV ili PCV). Podskup učesnika u ovim ispitivanjima primio je vakcinu Menactra istovremeno sa MMRV + Hib vakcinom.

U primarnoj studiji, većina učesnika u grupama koje su samo primile drugu dozu vakcine Menactra ili istovremeno uz pedijatrijsku vakcinu, postigle su titre SBA-HC $\geq 1:8$ za sve serogrupe. Grupe koje su same primile drugu dozu vakcine Menactra samo su imale $\geq 91\%$ ispitanika koji su postigli titar SBA-HC $\geq 1:8$ za serogrupe A, C i Y i $\geq 86\%$ za serogrupu W-135 (Tabela 5). Kada je druga doza vakcine Menactra data istovremeno sa MMRV (ili MMRV + Hib) ili sa PCV, procenti ispitanika sa titrima SBA-HC $\geq 1:8$ bili su visoki ($> 90\%$ za serogrupe A, C i Y, $> 81\%$ za serogrupu W-135). SBA-HC GMT su bile visoke za sve serogrupe.

Tabela 5: Procenat ispitanika sa titrima SBA HC antitela $\geq 1:8$ i geometrijske srednje vrednosti titara SBA-HC nakon 12 meseci vakcinacije vakcinom Menactra prema studiji (populacija po protokolu)

Kriterijumi evaluacije	Serogrupa	Grupa 1 Menactra sa 9 i 12 meseci ($M^a = 272-277$) [1]	Grupa 2 Menactra sa 9 meseci i Menactra+MMRV sa 12 meseci ($M^a = 177-180$) [1]	Grupa 2 Menactra sa 9 meseci i Menactra+PCV sa 12 meseci ($M^a = 264-267$) [1]
		% ili GMT	% ili GMT	% ili GMT
% ispitanika sa titrom $\geq 1:8$	A	95,6	92,7	90,5
	C	100,0	98,9	97,8
	Y	96,4	96,6	95,1
	W-135	86,4	88,2	81,2
GMT	A	54,9	52,0	41,0
	C	141,8	161,9	109,5
	Y	52,4	60,2	39,9
	W-135	24,3	27,9	17,9

^a [1] M: broj ispitanika u populaciji po protokolu sa validnim rezultatima testa. M varira kako je naznačeno u zavisnosti od kriterijuma evaluacije koji se razmatra. Procenat se zasniva na M.

Primena vakcina Menactra kod dece u uzrastu od 12 meseci i 15 meseci (N = 65) ocenjena je u američkoj studiji. Pre prve doze, 33,3% učesnika imalo je titar SBA-HC $\geq 1:8$ u serogrubi A, a 0-2% u serogrupama C, Y i W135. Nakon druge doze, procenti učesnika sa titrom SBA-HC $\geq 1:8$ su: 85,2%, serogrupa A; 100,0%, serogrupa C; 96,3%, serogrupa Y; 96,2%, serogrupa W-135. U istoj studiji, grupa odojčadi primala je vakcinu Menactra sa 9 meseci i 15 meseci (N = 65). Pre prve doze 43,9% učesnika imalo je titar SBA-HC

$\geq 1: 8$ u serogrupi A, a 0-2,2% u serogrupi C, I i V-135. Nakon druge doze, procenti učesnika sa titrom SBA-HC $\geq 1: 8$ su bili: 89,4%, serogrupa A; 100,0%, serogrupa C; 94,0%, serogrupa Y; 92,0%, serogrupa W-135.

Imunogenost kod populacije dece uzrasta od 2 do 10 godina koji prethodno nisu vakcinisani vakcinom protiv meningokokom

Profil imunogenosti je prikazan u podskupu od 2 klinička ispitivanja sa više od 750 dece starosti od 2 do 10 godina. Imunogenost je procenjena neposredno pre i 28 dana nakon primene pojedinačne doze vakcine Menactra. Učesnici su pokazali veliki porast baktericidnih antitela u serumu, što je rezultiralo značajnim povećanjem geometrijske srednje vrednosti titra SBA (GMTs) od osnovnih vrednosti, za sve četiri serogrupe koje su primile vakcinu, kada se određuje 28 dana posle vakcinacije (videti tabelu 6 i tabela 8). Za sve serološke grupe vakcina, 86% do 100% učesnika sa nedozvoljenim titrima SBA ($< 1: 8$) na početnoj serokonverziji da bi se postiglo ≥ 4 puta povećanje titara SBA 28-og dana (videti tabelu 7).

Tabela 6. Rezime SBA GMT po serogrupama, na početku i 28 dana nakon vakcinacije za učesnike starosne dobi od 2 do 10 godina po studiji

Serogrupa	Studija 1 Menactra $N^a=636-637$			Studija 2 Menactra $N^a=119$		
		GMT	95%CI ^b		GMT	95%CI ^b
A	Dan 28	1700,3	1512,08, 1911,90	Dan 28	2108,5	1662,6, 2674,1
C	Dan 28	353,9	307,95, 406,58	Dan 28	1164,0	878,55, 1542,2
Y	Dan 28	636,7	563,06, 719,97	Dan 28	2615,6	2198,3, 3112,2
W-135	Dan 28	749,8	657,37, 855,18	Dan 28	1226,6	973,86, 1545,1

^a N: Ukupan broj učesnika sa važećim serološkim podacima

^b 95% CI za GMT se izračunava na osnovu aproksimacije do normalne distribucije,

Tabela 7. Procenat i broj serokonvertora za učesnike u dobi od 2 do 10 godina sa nedetektovanim titrima ($< 1: 8$) na dan 0 koji su ostvarili najmanje titar od 32 u titrima SBA^a na dan 28

Serogrupa	Studija 1 Menactra			Studija 2 Menactra		
	% ^b	n^c/N^d	95% CI	% ^b	n^c/N^d	95% CI
A	98,57	275/279	96,37, 99,61	97,37	37/38	86,19, 99,93
C	87,87	297/338	83,91, 91,15	100,00	43/43	91,78, 100,00
Y	86,21	75/87	77,15, 92,66	100,00	3/3	29,24, 100,00
W-135	96,00	384/400	93,59, 97,70	97,37	37/38	86,19, 99,93

- ^a serumski baktericidni test sa dodatkom komplementa kunića (SBA-BR),
^b = Tačan interval pouzdanosti od 95% za procenat,
^c n: broj učesnika sa titrima <1: 8 na dan 0 i titrom ≥32 na dan 28
^d N: broj učesnika sa titrima <1: 8 na dan 0 i važeći serološki podaci na 28. dan

Tabela 8. Upoređivanje odgovora baktericidnih antitela na vakcinu Menactra i vakcine Menomune - A / C / Y / W-135 28 dana nakon vakcinacije za podskup učesnika starosti od 2 do 3 godine i od 4 do 10 godina starosti

		<i>Uzrast 2 do 3 godine</i>				<i>Uzrast 4-10 godina</i>			
		<i>Menactra</i>		<i>Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina</i>		<i>Menactra</i>		<i>Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina</i>	
		<i>N^b=48-52</i>		<i>N^b=50-53</i>		<i>N^b=84</i>		<i>N^b=84</i>	
<i>Serogrupa</i>			<i>(95% CI)^c</i>		<i>(95% CI)^c</i>		<i>(95% CI)^c</i>		<i>(95% CI)^c</i>
<i>A</i>	<i>% ≥1:8^d</i>	73	<i>(59,84)</i>	64	<i>(50,77)</i>	81	<i>(71,89)</i>	55	<i>(44,66)</i>
	<i>GMT</i>	10	<i>(8,13)</i>	10	<i>(7,12)</i>	19	<i>(14,26)</i>	7	<i>(6,9)</i>
<i>C</i>	<i>% ≥1:8^d</i>	63	<i>(48,76)</i>	38	<i>(25,53)</i>	79	<i>(68,87)</i>	48	<i>(37,59)</i>
	<i>GMT</i>	27	<i>(14,52)</i>	11	<i>(5,21)</i>	28	<i>(19,41)</i>	12	<i>(7,18)</i>
<i>Y</i>	<i>% ≥1:8^d</i>	88	<i>(75,95)</i>	73	<i>(59,84)</i>	99	<i>(94,100)</i>	92	<i>(84,97)</i>
	<i>GMT</i>	51	<i>(31,84)</i>	18	<i>(11,27)</i>	99	<i>(75,132)</i>	46	<i>(33,66)</i>
<i>W-135</i>	<i>% ≥1:8^d</i>	63	<i>(47,76)</i>	33	<i>(20,47)</i>	85	<i>(75,92)</i>	79	<i>(68,87)</i>
	<i>GMT</i>	15	<i>(9,25)</i>	5	<i>(3,6)</i>	24	<i>(18,33)</i>	20	<i>(14,27)</i>

- ^a serumski baktericidni test sa egzogenim humanim komplementom (SBA-HC) izvor,
^b N = Broj učesnika podskupa sa najmanje jednim validnim rezultatom serologije na dan 0 i 28. dan,
^c 95% CI za geometrijsku srednju vrednost titra (GMT) izračunat je na osnovu aproksimacije do normalne raspodele,
^d Procenat učesnika koji su postigli barem titar SBA-H od ≥1: 8 ocenjen je korišćenjem margine neinferiornosti od 10% i jednosmerne greške tipa 1 od 0,025,

Imunski odgovori indukovani vakcinom Menactra kod dece vakcinisane monovalentnom C-konjugatnom vakcinom („non-naïve” populacija)

Kapacitet vakcine Menactra za indukciju pojačavačkog odgovora na polisaharidnu serogrupu C i za primenu polisaharida u serogrupama A, Y i W-135 dokumentovan je vakcinacijom dece starije od 3 do 5 godina imuniziranih tokom detinjstva sa monovalentnim C konjugovanim meningokoknim vakcinama.

Imunski odgovor na sve četiri serogrupe bio je velike magnitude, sa velikom procentom dece koja su razvijala ≥4 puta povećanje titara SBA-BR. Konkretno, odgovori na serogrupu C bili su snažni sa 93,2% dece koja su razvila ≥4 puta povećanje titara SBA-BR. Podaci su potvrdili nedostatak indukcije hiporesponsivnosti putem konjugovanih vakcina protiv meningokoka, (videti tabelu 9).

Tabela 9. Rezime imunogenosti SBA^a rezultata u grupi „non-naïve” dece

<i>Parametri imunskog odgovora</i>	<i>Serogupa</i>	<i>% ili Titar</i>
<i>Procenat učesnika sa ≥ 4 puta porastom</i>	<i>A</i>	<i>97,73</i>
	<i>C</i>	<i>93,18</i>
	<i>Y</i>	<i>79,55</i>
	<i>W-135</i>	<i>97,73</i>
<i>Geometrijska srednja vrednosti titra na Dan 0</i>	<i>A</i>	<i>136,33</i>
	<i>C</i>	<i>76,11</i>
	<i>Y</i>	<i>236,61</i>
	<i>W-135</i>	<i>26,07</i>
<i>Geometrijska srednja vrednost titra na Dan 28</i>	<i>A</i>	<i>11404,16</i>
	<i>C</i>	<i>12534,67</i>
	<i>Y</i>	<i>4031,98</i>
	<i>W-135</i>	<i>5978,03</i>

^a serumski baktericidni test sa dodatkom komplementa kunića (SBA-BR)-izvor

Imunološka primarnost indukovana vakcinom Menactra: procena imunološke memorije

Kapacitet vakcine Menactra za indukovanje imunološke memorije nakon primarne vakcinacije dokumentovan je u kliničkom ispitivanju sa 100 dece koja su primila smanjenu dozu (1/10 polisaharidne vakcine protiv meningokoka (Menomune-A / C / Y / W- 135), koji su korišćeni kao izazovna doza, najmanje 18 meseci (prosečno 28 meseci, raspon od 23 do 36 meseci) nakon što su primili vakcinu Menactra, (videti tabelu 10).

U drugoj studiji sa 241 učesnika, upornost baktericidnih antitela tri godine nakon jedne doze vakcine Menactra bila je veća od one koja je primećena za učesnike koji su primili jednu dozu Menomune vakcine.

Veličina odgovora antitela SBA, kao i veći procenat antitela sa visokim aviditetom u grupi koja je primila vakcinu Menactra, jasan je dokaz o memorijskom odgovoru.

Tabela 10. Rezime imunogenosti SBA^a dovodi do procene imunološke memorije

		<i>Ispitanici koji su imali primarnu vakcinaciju vakcinom Menactra (engl. Menactra primed subjects) $N_T^b=46-92$</i>	<i>Kontrolna grupa koja prethodno nije primila vakcinu (engl. Naïve control subjects) $N_C^c=26-61$</i>
<i>Parametri imunskog odgovora</i>	<i>Serogrupa</i>	<i>% ili Titar</i>	<i>% ili Titar</i>
<i>Procenat učesnika sa povećanjem od ≥ 4 puta</i>			

Dan 8	<i>A</i>	93,48	88,57
	<i>C</i>	91,30	88,57
	<i>Y</i>	95,65	74,29
	<i>W-135</i>	97,84	100,00
Dan 28	<i>A</i>	71,74	84,62
	<i>C</i>	93,48	53,85
	<i>Y</i>	78,26	65,38
	<i>W-135</i>	93,48	100,00
Dan 0	<i>A</i>	316,12	126,55
	<i>C</i>	68,49	21,26
	<i>Y</i>	411,51	241,86
	<i>W-135</i>	92,58	17,52
Dan 8	<i>A</i>	11411,97	6720,19
	<i>C</i>	8700,95	2447,58
	<i>Y</i>	7261,68	3859,73
	<i>W-135</i>	11761,13	5194,82
Dan 28	<i>A</i>	5620,65	2603,35
	<i>C</i>	7261,68	300,41
	<i>Y</i>	3798,74	1410,06
	<i>W-135</i>	6245,91	2103,33

^a serumski baktericidni test sa dodatkom komplementa mladunca kunića (SBA-BR),

^b NT = ukupan broj učesnika sa važećim serološkim podacima u „*primed*“ Menactra grupi

^c NC = ukupan broj učesnika sa važećim serološkim podacima u kontrolnoj Menactra grupi

Imunogenost kod adolescenata populacije od 11 do 18 godina

Profil imunogenosti je prikazan u podskupu od 2 klinička ispitivanja sa oko 1400 adolescenata od 11 do 18 godina.

Rezultati kliničkog ispitivanja sprovedenog kod adolescenata od 11 do 18 godina pokazali su snažan imunski odgovor na pojedinačnu dozu vakcine Menactra, SBA GMT su znatno viši 28 dana nakon vakcinacije nego na početnom nivou (videti tabelu 11).

Pored toga, od 98% do 100% adolescenata sa nedetektovanim titrom SBA (<1: 8) na početku postigao je ≥ 4 puta povećanje titara SBA dana 28 na sve serološke grupe vakcina, (Videti tabelu 11) Ovi rezultati ukazuju na to da je vakcinacija visoko imunogena kod adolescenata.

Tabela 11. Upoređivanje odgovora baktericidnih antitela na vakcinu Menactra i vakcinu Menomune - A / C / Y / W-135 28 dana nakon vakcinacije za učesnike od 11 do 18 godina

	<i>Uzrast od 11 do 18 godina</i>			
	<i>Menactra</i>		<i>Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina</i>	
	<i>N^b=423</i>		<i>N^b=423</i>	
<i>Serogr- upa</i>	<i>(95% CI)^c</i>		<i>(95% CI)^c</i>	

A	%4≥puta povećanje^d	92,7	(89,8, 95,0)	92,4	(89,5, 94,8)
	GMT	5483	(4920, 6111)	3246	(2910, 3620)
C	%4≥puta povećanje^d	91,7	(88,7, 94,2)	88,7	(85,2, 91,5)
	GMT	1924	(1662, 2228)	1639	(1406, 1911)
Y	%4≥puta povećanje^d	81,8	(77,8, 85,4)	80,1	(76,0, 83,8)
	GMT	1322	(1162, 1505)	1228	(1088, 1386)
W-135	%4≥puta povećanje^d	96,7	(94,5, 98,2)	95,3	(92,8, 97,1)
	GMT	1407	(1232, 1607)	1545	(1384, 1725)

^a serumski baktericidni test sa komplementom mladunca kunića (SBA-BR),

^b N = Broj učesnika podskupa sa najmanje jednim validnim rezultatom serologije na dan 0 i 28. dan,

^c 95% CI za geometrijsku srednju vrednost titra (GMT) izračunat je na osnovu aproksimacije do normalne raspodele,

^d Vakcina Menactra nije bila inferiorana sa Menomune - A / C / Y / W-135 vakcinom. Neinferiornost je procenjena procentom učesnika sa 4-puta ili većim porastom titara SBA-BR za serogrupe *N. meningitidis* A, C, Y i W-135 koristeći marginu ne-inferiornosti od 10% i jednostran tip I stopa greške od 0,05.

Imunogenost u populaciji od 18 do 55 godina

Profil imunogenosti je prikazan u podskupu tri klinička ispitivanja sa više od 3000 adolescenata i odraslih. Imunogenost je procenjena neposredno pre i 28 dana nakon primene pojedinačne doze vakcine Menactra. Učesnici su pokazali veliko povećanje serumskih baktericidnih antitela, što je rezultiralo značajnim povećanjem geometrijske srednje vrednosti titara SBA (GMTs) od osnovnih vrednosti, za sve četiri serogrupe koje su primile vakcinu, kada se meri 28 dana nakon vakcinacije (videti tabelu 12).

Za sve serološke grupe vakcina, 93% do 100% učesnika sa nedetektovanim SBA titrima (<1: 8) na početku postigao je ≥ 4 puta povećanje titara SBA dana 28 (videti tabelu 12).

Tabela 12: Upoređivanje odgovora baktericidnih antitela na vakcinu Menactra i vakcinu Menomune - A / C / Y / W-135 28 dana nakon vakcinacije za učesnike od 18 do 55 godina

		<i>Starost od 18 do 55 godina</i>	
		<i>Menactra</i>	<i>Menomune – A/C/Y/W-135 vakcina</i>
		<i>N^b=1280</i>	<i>N^b=1098</i>
<i>Serogr- upa</i>		<i>(95% CI)^c</i>	<i>(95% CI)^c</i>

A	%4≥puta povećanje^d GMT	80,5 3897	(78,2, 82,6) (3647, 4164)	84,6 4114	(82,3, 86,7) (3832, 4417)
C	%4≥puta povećanje^d GMT	88,5 3231	(86,6, 90,2) (2955, 3533)	89,7 3469	(87,8, 91,4) (3148, 3823)
Y	%4≥puta povećanje^d GMT	73,5 1750	(71,0, 75,9) (1597, 1918)	79,4 2449	(76,9, 81,8) (2237, 2680)
W-135	%4≥puta povećanje^d GMT	89,4 1271	(87,6, 91,0) (1172, 1378)	94,4 1871	(92,8, 95,6) (1723, 2032)

^a serumski baktericidni test sa (SBA-BR),

^b N = Broj učesnika podskupa sa najmanje jednim validnim rezultatom serologije na dan 0 i 28. dan,

^c 95% CI za geometrijsku srednju vrednost titra (GMT) izračunat je na osnovu aporksimacije do normalne raspodele,

^d Vakcina Menactra nije bila inferioran sa Menomune - A / C / Y / W-135 vakcinom. Neinferiornost je procenjena procentom učesnika sa 4-puta ili većim porastom titara SBA-BR za serogrupe *N. meningitidis* A, C, Y i W-135 koristeći marginu ne-inferiornosti od 10% i jednostran tip i stopa greške od 0,05.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci dobijeni na životinjama nisu otkrili neočekivane nalaze niti toksičnost ciljnog organa.

Toksikološka studija na pacovu pokazala je da jedna ili dve intramuskularne primene jedne humane doze po životinji ne izaziva toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Toksoid difterije;
Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Ova vakcina se ne sme mešati sa drugim vakcinama ili drugim medicinskim proizvodima u istom špricu.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi između +2 °C i +8 °C).

Ne zamrzavati. Proizvod koji je bio zamrznut ne bi trebalo koristiti. Ne koristiti posle datuma isteka roka upotrebe.

Zaštititi od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip I) sa čepom od butil gume (latex free). sa aluminijumskim prstenom i *flip off* poklopcem koja sadrži 0,5 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema za primenu

Vakcina Menactra je bistar do blago zamućen rastvor. Parenteralni lekovi moraju biti vizuelno provereni na prisustvo čestica i promenu boje rastvora pre primene. odnosno kad god je moguće zbog rastvora i bočice. Ukoliko postoji bilo koje od ovih promena. vakcinu ne treba primeniti.

Koristeći sterilnu iglu i špric. izvucite 0,5 mL vakcine iz jednodozne bočice.

Vakcina Menactra je rastvor dostupan u jednodoznim bočicama od 0,5 mL (videti odeljak 6.1 za listu svih pomoćnih supstanci).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD

Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03015-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.