

MMR II (для инъекций) - живая вирусная вакцина для иммунизации против кори, паротита и краснухи.

MMR II - стерильный лиофилизированный препарат, содержащий:

- (1) ATTENUVAX (живая коревая вакцина, MSD), вирус кори с более низкой вирулентностью, полученный из аттенуированного (Enders') штамма Edmonston и выращенный в культуре клеток куриного эмбриона;
- (2) MUMPSVAX (живая вакцина против паротита, MSD), штамм Jeryl Lynn (уровень В) вируса паротита, выращенного в культуре клеток куриного эмбриона, и
- (3) MERUVAX II (живая вакцина против краснухи, MSD), штамм Wistar RA 27/3 живого аттенуированного вируса краснухи, выращенного в культуре диплоидных клеток человека (WI-38).

Вирусы, входящие в состав вакцины, идентичны вирусам, используемым для производства ATTENUVAX (живая коревая вакцина, MSD), MUMPSVAX (живая вакцина против паротита, MSD) и MERUVAX II (живая вакцина против краснухи, MSD). Три вируса смешивают перед лиофилизацией. Препарат не содержит консервантов. Разведенная вакцина предназначена для подкожного введения. После разведения в соответствии с инструкциями доза для инъекции составляет 0,5 мл и эквивалентна не менее 1000 ТЦД50 (тканевой цитопатической дозы) стандартного вируса кори (США), 5000 ТЦД50 стандартного вируса паротита (США) и 1000 ТЦД50 стандартного вируса краснухи (США). В каждой дозе содержится около 25 мкг неомицина. В препарате отсутствуют консерванты. В качестве стабилизаторов добавлены сорбит и гидролизированный желатин.

#### **Показания и применение**

М-М-Р II показана для одновременной иммунизации против кори, паротита и краснухи, начиная с возраста 15 мес. и более. Рекомендуется введение повторной дозы М-М-Р II или моновалентной коревой. У новорожденных в возрасте менее 15 мес. может отсутствовать ответная реакция на коревой компонент вакцины вследствие наличия циркулирующих остаточных коревых антител, полученных от матери. Чем меньше возраст новорожденного, тем ниже вероятность сероконверсии. В географически изолированных или других малодоступных популяциях, для которых осуществление программ иммунизации представляет трудности, а также в популяционных группах, в которых высок риск естественного инфицирования вирусом кори новорожденных в возрасте до 15 мес, может быть желательным назначение вакцины новорожденным в более ранние сроки. Если вакцинация проводилась в возрасте до 12 мес, целесообразно провести ревакцинацию в возрасте 15 мес. Большинство новорожденных в возрасте 12-14 мес. хорошо отвечают на введение вакцины, однако после поступления в школу или позднее может потребоваться ревакцинация с целью предупреждения случаев заболевания. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у новорожденных,

иммунизированных в возрасте до 1 года, реиммунизация в более поздние сроки не всегда приводит к продолжительному сохранению уровня антител. Преимущества ранней иммунизации необходимо соотносить с возможностью неадекватного ответа на реиммунизацию.

Неиммунизированные дети восприимчивых беременных женщин должны получать живую аттенуированную вакцину против краснухи, так как у иммунизированного ребенка ниже риск развития заболевания и заражения им окружающих.

Люди, планирующие поездки за границу, у которых отсутствует иммунитет, могут заболеть корью, паротитом или краснухой и занести эти заболевания в свои страны. Следовательно, перед подобными поездками им следует ввести моновакцину (против кори, краснухи или паротита) или комбинированную вакцину в случае отсутствия иммунитета против одного или более из этих заболеваний. Применение M-M-R II предпочтительно для пациентов, восприимчивых к паротиту и краснухе, а также кори. При отсутствии коревой моновакцины людям, готовящимся к поездке, следует ввести M-M-R II независимо от их иммунного статуса по отношению к паротиту и краснухе.

#### **Женщины детородного возраста**

При иммунизации небеременных женщин детородного возраста, не имеющих иммунитета, живой аттенуированной вакциной против краснухи необходимо соблюдать определенные меры предосторожности. Вакцинация не имеющих иммунитета женщин, в постпубертатном периоде защищает от развития краснухи во время беременности, и, следовательно, предупреждает инфицирование плода и образование врожденных пороков, связанных с этим заболеванием.

Женщинам детородного возраста рекомендуется предохраняться от беременности в течение 3 мес. после вакцинации. Их следует информировать о причинах подобных мер предосторожности.\*

До иммунизации рекомендуется серологически определять восприимчивость к краснухе.\*\* Вакцинация не требуется при наличии иммунитета (титр специфических антител в реакции ингибирования гемагглютинации 1:8 и более). До 7% всех живых новорожденных имеют врожденные пороки. Их случайное возникновение после вакцинации может привести к неправильному истолкованию причинно-следственной связи, особенно если неизвестно состояние иммунитета против краснухи перед иммунизацией.

Женщин постпубертатного возраста следует информировать о возможности частого появления преходящих артралгий и/или артрита через 2-4 недели после вакцинации.

#### **Женщины в послеродовом периоде**

Во многих случаях оправдана вакцинация женщин, восприимчивых к краснухе, сразу после родов.

\* Примечание: Консультативный комитет по иммунизации (ACIP) считает, что "Учитывая важность защиты данной возрастной группы от краснухи, необходимо соблюдать разумные меры предосторожности при проведении иммунизации. Женщин необходимо

спрашивать о возможной беременности, исключать беременных из программы иммунизации и объяснять теоретический риск другим пациенткам".

\*\* Примечание: Консультативный комитет по иммунизации (ACIP) сделал следующее заключение: "При наличии практической необходимости и надежных лабораторных методов у женщин детородного возраста, которые являются потенциальными кандидатами для вакцинации, целесообразно определять восприимчивость к краснухе с помощью серологических тестов. Однако рутинное проведение серологических исследований всем женщинам детородного возраста (чтобы обеспечить введение вакцины только пациенткам, восприимчивым к заболеванию) оказалось дорогим и неэффективным в некоторых регионах. В связи с этим ACIP полагает, что вакцинация против краснухи женщин, у которых нет беременности и ранее не проводилась вакцинация, оправдана без серологического исследования.

#### **Ревакцинация**

Детей, впервые вакцинированных в возрасте до 12 мес, следует ревакцинировать в возрасте 15 мес.

Различные национальные, правительственные организации, занимающиеся проблемами вакцинации, Американская академия педиатрии и Консультативный комитет по иммунизации (ACIP) выработали рекомендации по рутинной ревакцинации против кори и предупреждению вспышек этого заболевания.\*

Вакцины, которые могут быть использованы для ревакцинации, включают моновалентную коревую вакцину (ATTENUVAX, живая коревая вакцина, MSD) и поливалентные вакцины, содержащие коревой компонент (например, M-M-R II, M-R-VAX II (живая вирусная вакцина против кори и краснухи, MSD), M-M-VAX (живая вирусная вакцина против кори и паротита, MSD)). Если единственной целью является профилактика спорадических вспышек кори, следует принять во внимание целесообразность ревакцинации моновалентной коревой вакциной. Если существуют сомнения относительно состояния иммунитета по отношению к паротиту и краснухе, возможна ревакцинация соответствующей моновалентной или поливалентной вакциной. Чтобы избежать ненужного назначения вакцин, необходимо сохранять документацию о проведенной вакцинации, копии которой следует выдавать родителям пациента или его опекунам.

#### **Применение с другими вакцинами**

M-M-R II следует назначать за 1 мес. до или через 1 мес. после введения других вакцин. Однако применялись и другие схемы вакцинации. Например, члены Американской академии педиатрии отметили, что некоторые практические врачи предпочитают вводить одновременно дифтерийно-коклюшно-столбнячную вакцину, живую оральную полиовакцину и M-M-R II, если пациент, вероятнее всего, не обратится повторно к врачу. В таком случае дифтерийно-коклюшно-столбнячную вакцину и M-M-R II следует вводить отдельными шприцами в разные места. Консультативный комитет по иммунизации рекомендует рутинное одновременное введение M-M-R II,

дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакцины и живой оральной или инактивированной полиовакцины всем детям в возрасте 15 мес. и более, которым оно показано, так как подобная схема иммунизации приводит к появлению адекватного уровня антител и не сопровождается значительным увеличением частоты побочных реакций, когда инъекции перечисленных вакцин производятся одновременно в разные места или по отдельности.\*\* Приемлемой альтернативой остается введение М-М-Р II в возрасте 15 мес. с последующим введением дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакцины и оральной живой (или инактивированной) полиовакцины в возрасте 18 мес, особенно если родственники или сиделки придерживаются рекомендаций по сохранению здоровья.

\* Примечание: Основным различием данных рекомендаций является время ревакцинации: консультативный комитет по иммунизации рекомендует проведение обычной вакцинацию при поступлении в детский сад или 1-й класс школы, в то время как Американская академия педиатрии считает целесообразным проведение обычной ревакцинации в начальных или более старших классах. Наконец, существуют определенные юридические правила, определяющие срок ревакцинации. Полный текст соответствующих рекомендаций должен быть изучен.

\* Примечание: Консультативный комитет по иммунизации рекомендует вводить М-М-Р II одновременно с четвертой дозой дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакцины и третьей дозой оральной живой полиовакцины детям в возрасте 15 мес. и более, при условии если прошло 6 мес. с момента введения третьей дозы дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакцины или введено менее 3-х доз ее и прошло по крайней мере 6 недель после введения последней дозы дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакцины и живой оральной полиовакцины.

### **Противопоказания**

- Не следует назначать М-М-Р II беременным женщинам; возможное влияние вакцины на развитие плода к настоящему времени неизвестно.
- Если вакцинация проводится в постпубертатном возрасте, следует избегать беременности в течение 3 мес. после.
- Анафилактические или анафилактоидные реакции на неомидин (в каждой дозе жидкой вакцины содержится около 25 мкг этого препарата).
- Наличие анафилактических или анафилактоидных реакций на яйца в анамнезе.
- Любое заболевание дыхательной системы или любая другая инфекция, сопровождающиеся лихорадкой.
- Активный нелеченный туберкулез.
- Больные, получающие иммунодепрессивную терапию. Это противопоказание не относится к больным, получающим замещающую терапию кортикостероидами, например, по поводу болезни Аддисона.
- Больные с заболеваниями крови, лейкозами, лимфомами любых типов или другими злокачественными опухолями, поражающими костный мозг или лимфатическую систему.
  
- Первичный и приобретенный иммунодефицит, включая больных СПИДом или другими клиническими проявлениями инфицирования вирусом иммунодефицита человека; нарушение клеточного иммунитета; гипогаммаглобулинемия или дисгаммаглобулинемия.

- Наличие врожденных или наследственных иммунодефицитов у родственников пациента, пока не будет доказана его достаточная иммунокомпетентность.

#### **Гиперчувствительность к яйцам**

Живые вакцины против кори и паротита производятся в культуре клеток куриного эмбриона. Не следует вакцинировать лиц, у которых в анамнезе наблюдались анафилактические, анафилактоидные и другие реакции гипер чувствительности немедленного типа (например, крапивница, отек слизистой рта и глотки, затруднение дыхания, артериальная гипотония или шок) после приема яиц. По некоторым данным, риск не повышен у лиц с аллергией на яйца, если возникавшие реакции не были анафилактическими или анафилактоидными. Таких людей можно вакцинировать по обычной схеме. Сведения об увеличении риска вакцинации у лиц с аллергией к куриному мясу или птичьим перьям отсутствуют.

#### **Меры предосторожности**

##### **Общие**

- Учитывая возможность анафилактических и анафилактоидных реакций, следует иметь под рукой необходимые средства лечения, включая адреналин.

- С особой осторожностью M-M-R II следует вводить лицам, у которых в анамнезе наблюдались судороги (в том числе у родственников), повреждение ткани головного мозга и любые другие состояния, когда необходимо избегать стресса, связанного с лихорадкой. Врач должен помнить о возможности повышения температуры тела после вакцинации (см. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ).

- Дети и взрослые молодого возраста, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, но без явных клинических признаков иммунодепрессии, могут быть вакцинированы. В подобных случаях вакцинация может оказаться менее эффективной, чем у неинфицированных людей; вакцинированным следует избегать контакта с заболеваниями, против которых проводилась иммунизация. Для оценки состояния иммунитета и обеспечения адекватных защитных мер (включая иммунопрофилактику в случае его снижения до уровня, не обеспечивающего защиту) в определенных случаях могут быть определены уровни циркулирующих антител.

- Не следует проводить вакцинацию в течение по крайней мере 3 мес. после переливания крови или плазмы, введения человеческого иммуноглобулина.

- У большинства восприимчивых лиц в течение 7-28 дней после вакцинации отмечалось выделение небольших количеств живого аттенуированного вируса краснухи из носа и глотки. Возможность передачи вируса таким путем от вакцинированного другим людям не доказана. При тесном личном контакте такую возможность теоретически следует учитывать, однако риск ее незначителен. В то же время возможна передача вакцинного вируса краснухи новорожденным с грудным молоком (см. Кормление грудью).

- Сообщений о передаче живых аттенуированных вирусов кори и паротита от вакцинированных другим людям нет.

- Имеются сообщения о том, что живые аттенуированные вакцины против кори, паротита и краснухи в отдельных случаях вызывают временное угнетение кожной

чувствительности к туберкулину. Следовательно, если необходимо, туберкулиновые пробы следует проводить до или одновременно с введением М-М-Р II.

- У детей, получающих противотуберкулезную терапию, не отмечалось обострения заболевания при иммунизации живой вакциной против кори, влияние коревой вакцины на течение нелеченного туберкулеза у детей не изучалось.

- Как и любая другая вакцина, М-М-Р II не вызывает 100% сероконверсию у людей, восприимчивых к вирусным инфекциям.

#### **Беременность**

Изучение влияния М-М-Р II на репродуктивную функцию на животных не проводилось. Не известно, может ли М-М-Р II оказать повреждающее действие на плод в случае вакцинации беременной женщины или повлиять на репродуктивную функцию.

Следовательно, вакцину не следует вводить во время беременности; более того, следует избегать беременности в течение 3 мес. после вакцинации.

Консультируя женщину, которая была непреднамеренно вакцинирована во время беременности или забеременела в течение 3 мес. после вакцинации, врач должен учитывать следующие факты: 1) в 10-летнем исследовании более 700 беременных женщин, вакцинированных против краснухи в течение 3 мес. до или после зачатия (189 из них получали штамм Wistar RA 27/3), ни у одного из новорожденных не выявлено врожденных пороков, характерных для врожденного краснушного синдрома; 2) хотя вирус паротита может инфицировать плаценту и плод, убедительных данных о том, что он может вызывать врожденные пороки у человека, нет.

Показано, что вирус вакцины против паротита также инфицирует плаценту, однако он не был выделен из тканей плода вакцинированных беременных женщин, которым был произведен аборт; 3) имеются сообщения о том, что естественное заражение корью во время беременности повышает риск для плода. Увеличение частоты спонтанных абортов, мертворождения, врожденных дефектов и преждевременных родов наблюдалось в случае заболевания корью во время беременности. Адекватные исследования эффекта аттенуированного вакцинного штамма вируса кори у беременных не проводились. Однако оправдано предположение о том, что вакцинный штамм вируса также способен оказывать повреждающее действие на плод.

#### **Кормление грудью**

Не известно, выводится ли вирус вакцины против кори или паротита с грудным молоком. Недавние исследования показали, что при иммунизации женщин в период лактации живой аттенуированной вакциной против краснухи вирус может определяться в грудном молоке и передаваться новорожденным. Случаи тяжелого течения заболевания у новорожденных с серологическими признаками инфицирования вирусом краснухи не встречались, однако у одного ребенка развилась типичная приобретенная краснуха легкого течения. Следует соблюдать осторожность при введении М-М-Р II кормящим женщинам.

**Побочные эффекты**

При использовании М-М-Р II наблюдались те же побочные реакции, что и при введении моновалентных вакцин.

**Частые:**

Быстро преходящие жжение и/или болезненность в месте инъекции.

**Более редкие:****Общие**

Лихорадка (38,3оС и более).

**Кожа**

Сыпь, обычно минимальная, но иногда генерализованная.

Обычно лихорадка и/или сыпь появляются между 5-м и 12-м днями.

**Редкие:****Общие**

Легкие местные реакции, включая эритему, уплотнение и чувствительность кожи; болезненные ощущения в горле, недомогание.

**Система пищеварения**

Паротит, тошнота, рвота, диарея.

Система крови и лимфатическая система

Регионарная лимфаденопатия, тромбоцитопения, пурпура.

**Гиперчувствительность**

Аллергические реакции (типа волдырей или гиперемии) в месте инъекции; анафилактические и анафилактоидные реакции, крапивница.

**Скелетно-мышечная система**

Артралгии и/или артриты (обычно преходящие, в редких случаях хронические), миалгии.

**Нервно-психические**

Фебрильные судороги у детей, судороги без лихорадки, головная боль, головокружения, парестезии, полиневрит, синдром Гийена-Барре, атаксия. Описаны случаи энцефалита/энцефалопатии с частотой 1 на 3 млн. доз. Ни в одном случае не была доказана действительная связь реакций с вакциной. Риск развития таких серьезных неврологических нарушений после введения живой вакцины против кори остается значительно более низким, чем риск энцефалитов и энцефалопатий при заболевании корью (1 на 2000 описанных случаев).

**Кожа**

Многоформная эритема.

**Органы чувств**

Различные варианты неврита зрительного нерва, включая ретробульбарный неврит, папиллит и ретинит; паралич глазных нервов, средний отит, глухота, связанная с поражением нервов, конъюнктивит.

**Мочеполовая система**

Орхит.

Были описаны случаи подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ) у детей, не болевших корью, но получивших коревую вакцину. У некоторых из них причиной заболевания, возможно, была нераспознанная корь в течение первого года жизни или вакцинация против кори. Учитывая расчетную распространенность вакцинации против кори, возможный риск развития ПСПЭ при ее проведении составляет около 1 случая на миллион доз вакцины. Это значительно меньше, чем при заболевании корью - 6 - 22 случая ПСПЭ на миллион случаев кори. Результаты ретроспективного исследования, проведенного центром по контролю заболеваемости, позволяют предположить, что вакцинация против кори в целом предупреждает ПСПЭ, снижая заболеваемость корью,

при которой высок риск этого осложнения.

Местные реакции, характеризовавшиеся выраженным опуханием, покраснением и образованием пузырьков в месте введения аттенуированной живой вакцины против кори, и системные реакции, включая атипичную корь, наблюдались у лиц, ранее получавших убитую вакцину против кори. При клинических испытаниях в таких случаях M-M-R II не назначали. Имеются немногочисленные описания более тяжелых реакций, требовавших госпитализации, включая длительную лихорадку и обширные местные реакции. Известны единичные случаи панникулита после введения коревой вакцины. Артралгии и/или артрит (обычно преходящий, в редких случаях хронический) и полиневрит - симптомы естественной краснухи, частота и тяжесть которых зависят от возраста и пола. Частота их обнаружения наиболее высока у взрослых женщин, а наиболее низкая у детей в препубертатном периоде.

Возможна ассоциация хронического артрита и естественного заболевания краснухой. Развитие суставного синдрома связывали с персистенцией вируса и/или вирусного антигена в тканях организма. Хронический суставной синдром развивался у вакцинированных лишь в редких случаях.

После вакцинации у детей реакции со стороны суставов встречаются нечасто и обычно непродолжительны. У женщин частота артрита и артралгий в целом выше, чем у детей (12-20% против 0-3% соответственно), а суставной синдром имеет тенденцию к более тяжелому и продолжительному течению. Симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев, а в редких случаях даже лет. У девушек частота реакций со стороны суставов выше, чем у детей, но ниже, чем у взрослых женщин. Даже у женщин более старшего возраста (35-45 лет) эти реакции обычно хорошо переносятся и не влияют на нормальную жизнедеятельность. Они встречаются значительно реже после ревакцинации, чем после первичной вакцинации.

#### **Дозировка и применение**

#### **ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ**

Нельзя вводить внутривенно

Дозировка вакцины одинакова для всех людей. Вводите все содержимое однодозового флакона, (около 0,5 мл) или 0,5 мл жидкой вакцины из флакона на 10 доз подкожно, предпочтительно в наружную часть плеча. Не назначайте иммуноглобулин одновременно с M-M-R II.

Чтобы сохранить активность вакцины, при перевозке ее следует хранить при температуре 10oC или ниже.

До растворения храните M-M-R II при температуре 2 - 8oC в темном месте.

**ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ:** Для инъекции и/или растворения вакцины следует использовать стерильный шприц, не содержащий консервантов, антисептических и моющих средств, так как они могут инактивировать живую вирусную вакцину. Рекомендуется размер 25, игла 5/8".

Используйте только поставляемый с вакциной растворитель, в котором не содержатся консерванты или другие противовирусные вещества, способные инактивировать вакцину.

**ОДНОРАЗОВЫЙ ФЛАКОН**



Наберите полностью растворитель в шприц. Введите весь растворитель во флакон с лиофилизированной вакциной и тщательно перемешайте. Наберите все содержимое флакона в шприц и введите полностью подкожно.

Для каждого пациента необходимо использовать отдельные стерильные шприцы и иглы для профилактики передачи вируса гепатита В и других инфекционных агентов от одного человека к другому.

**ФЛАКОН НА 10 ДОЗ**

**(ПОСТАВЛЯЕТСЯ ТОЛЬКО ПРАВИТЕЛЬСТВЕННЫМ УЧРЕЖДЕНИЯМ / ОРГАНИЗАЦИЯМ)**

Наберите полностью растворитель (7 мл) в стерильный шприц и введите его во флакон на 10 доз лиофилизированной вакцины. Тщательно перемешайте. На этикетке указано "Вводить с помощью безигольного инъектора или шприца". При работе с флаконами, содержащими 10 доз и менее, используют отдельные стерильные шприцы. В вакцине и растворителе не содержатся консерванты; поэтому пользователь должен учитывать потенциальную угрозу загрязнения и принять особые меры предосторожности для обеспечения стерильности и сохранения активности препарата. Важное значение имеют соблюдение правил асептики и правильное хранение до и после растворения вакцины и последующего ее использования. Подкожно вводят 0,5 мл растворенной вакцины.

Для предупреждения передачи вируса гепатита В и других инфекционных агентов следует использовать стерильные шприцы и иглы для каждого пациента.

Перед введением препараты для парентерального применения следует осматривать на предмет наличия взвешенных частиц и изменения цвета. После растворения М-М-Р II представляет собой прозрачный желтый раствор.