ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕНАКТРА® / MENACTRA®

Вакцина менінгококова полісахаридна серогруп A, C, Y та W-135 кон’югована дифтерійним анатоксином

Склад:

Одна імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить:

діючі речовини:

Менінгококовий (серогрупи A) полісахарид *N. meningitidis* – 4 мкг

(моновалентно кон’югований дифтерійним анатоксином), концентрат

Менінгококовий (серогрупи C) полісахарид *N. meningitidis* – 4 мкг

(моновалентно кон’югований дифтерійним анатоксином), концентрат

Менінгококовий (серогрупи Y) полісахарид *N. meningitidis* – 4 мкг

(моновалентно кон’югований дифтерійним анатоксином), концентрат

Менінгококовий (серогрупи W-135) полісахарид *N. meningitidis* – 4 мкг

(моновалентно кон’югований дифтерійним анатоксином), концентрат

Білок-носій: дифтерійний анатоксин – 48 мкг*

* Кількість дифтерійного анатоксину приблизна і залежить від співвідношення кон’югованого полісахариду та білка.

допоміжні речовини:

натрію хлорид; натрію гідрофосфат; натрію дигідрофосфат, моногідрат.

Не містить консервантів.

Кожна доза вакцини (0,5 мл) може містити залишкові кількості формальдегіду – менш ніж 2,66 мкг (0,000532 %) за розрахунком.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: стерильний розчин у вигляді прозорої або злегка мутної рідини.

Вакцина Менактра® містить антигени капсульних полісахаридів *Neisseria meningitidis* серогруп A, C, Y та W-135, індивідуально кон'юговані білком-носієм (білком дифтерійного анатоксину). Штами *Neisseria meningitidis* серогруп A, C, Y та W-135, культивовані на агарі Мюлера – Хінтона та вирощені на середовищі Ватсона – Шерпа, що містить казамінову кислоту. Полісахариди виділяють з клітин *Neisseria meningitidis* і очищують шляхом центрифугування, осадження детергентами, осадження спиртом, екстракції розчинниками і діафільтрації. Для приготування полісахаридів до кон'югації їх деполімеризують, дериватизують і очищують шляхом діафільтрації. Дифтерійний токсин отримують з *Corynebacterium diphtheriae*, вирощеної на модифікованому поживному середовищі, що містить гідролізований казеїн, і детоксифікованої з використанням формальдегіду. Білок дифтерійного анатоксину очищується шляхом фракціонування сульфатом амонію та діафільтрації. Ці дериватизовані полісахариди ковалентно зв'язуються з дифтерійним анатоксином і очищуються за допомогою серійної діафільтрації. Чотири менінгококові компоненти, присутні у вигляді окремих глікокон'югатів для певних серогруп, складають остаточну формулу вакцини. Жодних консервантів або допоміжних речовин у процесі виробництва не додають.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні вакцини. Вакцина для профілактики менінгококової інфекції.

Код АТХ J07A H08.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Активність вакцини Менактра® встановлюється шляхом визначення кількості кожного антигену полісахариду, кон'югованого білком дифтерійного анатоксину, а також кількості наявних некон'югованих полісахаридів.

Вміст бактерицидних антикапсульних менінгококових антитіл асоційований із захистом від інвазивних менінгококових захворювань. Вакцина Менактра® індукує вироблення бактерицидних антитіл, специфічних до капсульних полісахаридів серогруп A, C, Y і W-135.

Клінічні дослідження

Ефективність

Бактерицидний аналіз сироватки (SBA), який застосовувався для аналізу сироватки крові, містив екзогенне джерело комплементу, отриманого від людини (SBA-H) або кроленяти (SBA-BR).

Відповідь на щеплення вакциною Менактра®, яку вводили дітям у віці від 9 місяців до 10 років, оцінювали за відсотком учасників, які мали титр антитіл SBA-H 1:8 або більше до кожної серогрупи. У осіб віком від 11 до 55 років відповідь на щеплення вакциною Менактра®

оцінювали за відсотком учасників, які мали 4-кратне або більше підвищення титрів бактерицидних антитіл у порівнянні з початковими даними до кожної серогрупи, що вимірювалося за допомогою SBA-BR. Для осіб віком від 2 до 55 років висновок про ефективність вакцини після введення однієї дози був зроблений на основі демонстрації імунологічної еквівалентності до зареєстрованої в США менінгококової полісахаридної вакцини Меномун – A/C/Y/W-135, що оцінювалося за допомогою SBA.

Імуногенність у дітей віком від 9 до 12 місяців

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні, проведеному в США, діти були щеплені вакциною Менактра® у віці 9 і 12 місяців. Першу дозу вакцини Менактра® вводили окремо, другу дозу вакцини Менактра® вводили або окремо (N = 404), або одночасно з вакциною КПКВ (комбінованою вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, живою) (N = 302) чи ПКВ7 (7-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною) (N = 422). В усіх учасників аналіз сироватки крові проводили приблизно через 30 днів після останнього щеплення. Будь-які істотні відмінності в демографічних характеристиках між групами вакцинації були відсутні. Медіана віку при отриманні першої дози вакцини Менактра® була в діапазоні 278–279 днів.

Таблиця 1. Утворення бактерицидних антитіл* через 30 днів після введення другої дози вакцини Менактра® окремо або одночасно з вакцинами КПКВ чи ПКВ7 у віці 12 місяців

		Щеплення, які виконувалися у віці 12 місяців після введення однієї дози вакцини Менактра® у віці 9 місяців					
		Вакцина Менактра®		Вакцина Менактра® вакцина КПКВ		Вакцина Менактра® вакцина ПКВ7	
		N† 272–277		N† 177–180		N† 264–267	
Серогрупа			(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡
A	% ≥ 1:8§ СГТ	95,6 54,9	(92,4; 97,7) (46,8; 64,5)	92,7 52,0	(87,8; 96,0) (41,8; 64,7)	90,5 41,0	(86,3; 93,8) (34,6; 48,5)
C	% ≥ 1:8§ СГТ	100,0 141,8	(98,7; 100,0) (123,5; 162,9)	98,9 161,9	(96,0; 99,9) (136,3; 192,3)	97,8 109,5	(95,2; 99,2) (94,1; 127,5)
Y	% ≥ 1:8§ СГТ	96,4 52,4	(93,4; 98,2) (45,4; 60,6)	96,6 60,2	(92,8; 98,8) (50,4; 71,7)	95,1 39,9	(91,8; 97,4) (34,4; 46,2)
W-135	% ≥ 1:8§ СГТ	86,4 24,3	(81,8; 90,3) (20,8; 28,3)	88,2 27,9	(82,5; 92,5) (22,7; 34,3)	81,2 17,9	(76,0; 85,7) (15,2; 21,0)

* Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплементу людини (SBA-H).

† N – кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу зразка крові, отриманого у проміжку від 30 до 44 дня після щеплення.

‡ 95 % ДІ для часток був розрахований на основі точного методу Клоппера – Пірсона, а також методу апроксимації нормальним розподілом для середніх геометричних значень титрів (СГТ).

§ Частка учасників, які досягли титру SBA-H принаймні 1:8 через 30 днів після отримання другої дози вакцини Менактра®.

Введення вакцини Менактра® дітям у віці 12 місяців та у віці 15 місяців оцінювалося у проведеному в США дослідженні. Перед введенням першої дози 33,3 % [n = 16/48] учасників мали титр SBA-H ≥ 1:8 до серогрупи A і 0–2 % [n = 0–1 з 50–51] до серогруп C, Y і W-135. Після введення другої дози відсоток учасників з титром SBA-H ≥ 1:8 був: 85,2 % до серогрупи A [n = 46/54]; 100,0 % до серогрупи C [n = 54/54]; 96,3 % до серогрупи Y [n = 52/54]; 96,2 % до серогрупи W-135 [n = 50/52].

Імуногенність у осіб віком від 2 до 55 років

Імуногенність оцінювалася за даними трьох порівняльних рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень з активним контролем, проведених в США, в які були включені діти (віком від 2 до 10 років), підлітки (віком від 11 до 18 років) і дорослі (віком від 18 до 55 років). Учасники отримували одну дозу вакцини Менактра® (N 2526) або вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 (N = 2317). В усіх досліджуваних вікових групах аналіз сироватки крові проводили перед щепленням і приблизно через 28 днів після щеплення (оцінка профілю безпеки із закриттям відомостей про пацієнтів приведена у розділі «Побічні реакції»).

У кожному з цих досліджень не було жодних істотних відмінностей в демографічних характеристиках між групами вакцинації, між субпопуляціями імуногенності або у загальній популяції дослідження. У дослідженні за участю дітей віком від 2 до 10 років медіана віку учасників становила 3 роки; 95 % завершили дослідження. У дослідженні за участю підлітків медіана віку для обох груп становила 14 років; 99 % завершили дослідження. У дослідженні за участю дорослих медіана віку для обох груп становила 24 роки; 94 % завершили дослідження.

Імуногенність у дітей віком від 2 до 10 років

З 1408 включених у дослідження дітей віком від 2 до 10 років імунна відповідь в підгрупі учасників, які отримували вакцину Менактра® (віком від 2 до 3 років, N = 52; від 4 до 10 років, N = 84), і в підгрупі учасників, які отримували вакцину Меномун – A/C/Y/W-135 (віком від 2 до 3 років, N = 53; від 4 до 10 років, N = 84), була порівнянною для всіх чотирьох серогруп (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Порівняння утворення бактерицидних антитіл* до вакцини Менактра® і вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 через 28 днів після щеплення у підгрупі учасників віком від 2 до 3 років і від 4 до 10 років

		Учасники віком від 2 до 3 років				Учасники віком від 4 до 10 років			
		Вакцина Менактра®		Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135		Вакцина Менактра®		Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135	
		N† 48–52		N† 50–53		N† 84		N† 84	
Серогрупа			(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡
A	% ≥ 1:8§	73	(59, 84)	64	(50, 77)	81	(71, 89)	55	(44, 66)
	СГТ	10	(8, 13)	10	(7, 12)	19	(14, 26)	7	(6, 9)
C	% ≥ 1:8§	63	(48, 76)	38	(25, 53)	79	(68, 87)	48	(37, 59)
	СГТ	27	(14, 52)	11	(5, 21)	28	(19, 41)	12	(7, 18)
Y	% ≥ 1:8§	88	(75, 95)	73	(59, 84)	99	(94, 100)	92	(84, 97)
	СГТ	51	(31, 84)	18	(11, 27)	99	(75, 132)	46	(33, 66)
W-135	% ≥ 1:8§	63	(47, 76)	33	(20, 47)	85	(75, 92)	79	(68, 87)
	СГТ	15	(9, 25)	5	(3, 6)	24	(18, 33)	20	(14, 27)

[*] Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплементу людини (SBA-H).

[†] N – кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу у день 0 і на день 28.

[‡] 95 % ДІ для середніх геометричних значень титрів (СГТ) був розрахований на основі методу апроксимації нормальним розподілом.

[§] Частка учасників, які досягли титру SBA-H принаймні 1:8, оцінювалася з використанням 10 % межі принаймні не меншої ефективності, а також односторонньої ймовірності похибки типу 1, яка становила 0,025.

У підгрупі учасників віком від 2 до 3 років з невизначуваними титрами до щеплення (тобто титри SBA-H < 1:4 у день 0) показники сероконверсії (визначені як відсоток учасників, які мали титри SBA-H ≥ 1:8 на день 28 після щеплення) були однаковими між реципієнтами вакцини Менактра® і вакцини Меномун – A/C/Y/W-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра®, досягли таких показників сероконверсії: 57 % до серогрупи A (n = 12/21); 62 % до серогрупи C (n 29/47); 84 % до серогрупи Y (n = 26/31); 53 % до серогрупи W-135 (n 20/38). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 були: 55 % до серогрупи A (n = 16/29); 30 % до серогрупи C (n 13/43); 57 % до серогрупи Y (n = 17/30); 26 % до серогрупи W-135 (n 11/43).

У підгрупі учасників віком від 4 до 10 років з невизначуваними титрами до щеплення (тобто титри SBA-H < 1:4 у день 0) показники сероконверсії (визначені як відсоток учасників, які мали титри SBA-H ≥ 1:8 у день 28 після щеплення) були однаковими у реципієнтів вакцини Менактра® і реципієнтів вакцини Меномун – A/C/Y/W-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра®, досягли таких показників сероконверсії: 69 % до серогрупи A (n = 11/16); 81 % до серогрупи C (n = 50/62); 98 % до серогрупи Y (n = 45/46); 69 % до серогрупи W-135 (n 27/39). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 були такими: 48 % до серогрупи A (n = 10/21); 38 % до серогрупи C (n 19/50); 84 % до серогрупи Y (n = 38/45); 68 % до серогрупи W-135 (n 26/38).

Імуногенність у підлітків віком 11–18 років

Результати, отримані у порівняльному клінічному дослідженні, проведеному за участю 881 підлітка (віком від 11 до 18 років), показали, що імунна відповідь на щеплення вакцинами Менактра® і Меномун – A/C/Y/W-135 була однаковою для всіх чотирьох серогруп (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Порівняння утворення бактерицидних антитіл[*] до вакцини Менактра® і вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 через 28 днів після щеплення в учасників віком від 11 до 18 років і від 18 до 55 років

		Учасники віком від 11 до 18 років		Учасники віком від 18 до 55 років	
		Вакцина Менактра®	Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135	Вакцина Менактра®	Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135
		N[†] = 423	N[†] = 423	N[†] = 1280	N[†] = 1098

Серогрупа			(95% ДІ)[‡]		(95% ДІ)[‡]		(95% ДІ)[‡]		(95% ДІ)[‡]
A	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів[§]	92,7	(89,8, 95,0)	92,4	(89,5, 94,8)	80,5	(78,2, 82,6)	84,6	(82,3, 86,7)
	СГТ	5483	(4920, 6111)	3246	(2910, 3620)	3897	(3647, 4164)	4114	(3832, 4417)
C	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів[§]	91,7	(88,7, 94,2)	88,7	(85,2, 91,5)	88,5	(86,6, 90,2)	89,7	(87,8, 91,4)
	СГТ	1924	(1662, 2228)	1639	(1406, 1911)	3231	(2955, 3533)	3469	(3148, 3823)
Y	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів[§]	81,8	(77,8, 85,4)	80,1	(76,0, 83,8)	73,5	(71,0, 75,9)	79,4	(76,9, 81,8)
	СГТ	1322	(1162, 1505)	1228	(1088, 1386)	1750	(1597, 1918)	2449	(2237, 2680)
W-135	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів[§]	96,7	(94,5, 98,2)	95,3	(92,8, 97,1)	89,4	(87,6, 91,0)	94,4	(92,8, 95,6)
	СГТ	1407	(1232, 1607)	1545	(1384, 1725)	1271	(1172, 1378)	1871	(1723, 2032)

[*] Бактерицидний аналіз сироватки з комплементом кроленяти (SBA-BR).

[†] N – кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу у день 0 і на день 28.

[‡] 95 % ДІ для середніх геометричних значень титрів (СГТ) був розрахований на основі методу апроксимації нормальним розподілом.

[§] Вакцина Менактра® мала принаймні не меншу ефективність порівняно з вакциною Меномун – A/C/Y/W-135. Принаймні не менша ефективність оцінювалася за відсотком учасників з 4-кратним або більше підвищенням титрів SBA-BR для *N. meningitidis* серогруп A, C, Y і W-135 з використанням 10 % межі принаймні не меншої ефективності, а також односторонньої ймовірності похибки типу 1, яка становила 0,05.

В учасників з невизначуваними титрами до проведення щеплення (тобто титри SBA-BR < 1:8 у день 0) показники сероконверсії (визначені як відсоток учасників, які досягли ≥ 4-кратного підвищення рівня титрів SBA-BR на день 28 після щеплення) були однаковими у групах застосування вакцин Менактра® і Меномун – A/C/Y/W-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра®, досягли таких показників сероконверсії: 100 % до серогрупи A (n = 81/81); 99 % до серогрупи C (n 153/155); 98 % до серогрупи Y (n = 60/61); 98 % до серогрупи W-135 (n = 161/164). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 були такими: 100 % до серогрупи A (n = 93/93); 99 % до серогрупи C (n 151/152); 100 % до серогрупи Y (n = 47/47); 99 % до серогрупи W-135 (n = 138/139).

Імуногенність у дорослих віком від 18 до 55 років

Результати, отримані у порівняльному клінічному дослідженні, проведеному за участю 2554 дорослих віком від 18 до 55 років, показали, що імунна відповідь на щеплення вакцинами Менактра® і Меномун – A/C/Y/W-135 була однаковою для всіх чотирьох серогруп (таблиця 3).

В учасників з невизначуваними титрами до проведення щеплення (тобто титри SBA-BR < 1:8 у день 0) показники сероконверсії (визначені як відсоток учасників, які досягли ≥ 4-кратного підвищення рівня титрів SBA-BR на день 28 після щеплення) були однаковими у групах застосування вакцини Менактра® і вакцини Меномун – A/C/Y/W-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра®, досягли таких показників сероконверсії: 100 % до серогрупи A (n 156/156); 99 % до серогрупи C (n 343/345); 91 % до серогрупи Y (n = 253/279); 97 % до серогрупи W-135 (n = 360/373). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун – A/C/Y/W-135 були такими: 99 % до серогрупи A (n 143/144); 98 % до серогрупи C (n 297/304); 97 % до серогрупи Y (n = 221/228); 99 % до серогрупи W-135 (n 325/328).

Імуногенність у підлітків і дорослих після бустерної вакцинації

Опис дизайну дослідження та кількість учасників наведено у розділі «Побічні реакції».
До ревакцинації відсоток учасників (n = 781) з титром SBA-H ≥ 1:8 становив 64,5 %, 44,2 %, 38,7 % і 68,5 % для серогруп A, C, Y і W-135 відповідно. Серед підгрупи учасників дослідження (n = 112), для яких оцінювалась відповідь SBA-H на день 6 після щеплення, 86,6 %, 91,1 %, 94,6 % і 92,0 % досягли ≥ 4-кратного підвищення рівня титру SBA-H для серогруп A, C, Y і W-135 відповідно. Відсоток учасників (n = 781), які досягли ≥ 4-кратного підвищення рівня титру SBA-H на день 28 після щеплення, становив 95,0 %, 95,3 %, 97,1 % і 96 % для серогруп A, C, Y і W-135 відповідно. Відсоток учасників з титром SBA-H ≥ 1:8 на день 28 після щеплення становив > 99 % для кожної серогрупи.

Імуногенність при одночасному введенні з іншими вакцинами

КПКВ (або КПК В) або ПКВ7

У активно контрольованому дослідженні, проведеному в США, 1179 дітей отримували вакцину Менактра® у віці 9 і 12 місяців. У віці 12 місяців ці діти отримували вакцину Менактра® одночасно з КПКВ (N = 616) або КПК (вакциною для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи) В (вакциною для профілактики вітряної віспи, живою) (N 48), або ПКВ7 (N = 250). Інша група 12-місячних дітей отримувала КПКВ ПКВ7 (N = 485). Аналізи сироватки крові проводили приблизно через 30 днів після останнього щеплення. Відповідь антитіл на вакцинацію проти кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи у дітей, які отримували вакцину Менактра® і КПКВ (або КПК і В), була порівнянною з такою у дітей, які отримували вакцини КПКВ і ПКВ7.

Коли вакцину Менактра® вводили одночасно з ПКВ7, критерії принаймні не меншої ефективності для порівняння середніх геометричних значень концентрацій (СГК) антипневмококових IgG (верхня межа двостороннього 95 % ДІ індексу СГК ≤ 2) не були досягнуті для трьох із семи серотипів (4, 6В, 18С). У підгрупі учасників з наявною можливістю проведення аналізу сироватки дані СГТ за результатами аналізу опсонофагоцитуючої активності для пневмококу узгоджувалися з даними СГК для IgG.

Вакцина АДП-м (вакцина адсорбована з вмістом дифтерійного і правцевого анатоксинів)

У подвійно сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні 1021 учасник у віці від 11

до 17 років отримував вакцини АДП-м і Менактра® одночасно (N = 509) або вакцину АДП-м і через місяць вакцину Менактра® (N 512). Аналізи сироватки крові проводили приблизно через 28 днів після кожного відповідного щеплення. Відсоток учасників, які мали 4-кратне або більше підвищення рівня титру SBA-BR до менінгококових серогруп C, Y і W-135, був вищим у випадках, коли вакцину Менактра® вводили одночасно з вакциною АДП-м (86–96 %), ніж коли вакцину Менактра® вводили через один місяць після щеплення вакциною АДП-м (65–91 %). Відповідь протиправцевих і протидифтерійних антитіл була однаковою в обох групах дослідження.

Тіфім Ві (полісахаридна вакцина для профілактики черевного тифу)

У подвійно сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні 945 учасників у віці від 18 до 55 років отримували вакцини Тіфім Ві і Менактра® одночасно (N = 469) або вакцину Тіфім Ві і через місяць вакцину Менактра® (N 476). Аналізи сироватки крові проводили приблизно через 28 днів після кожного відповідного щеплення. Відповідь антитіл на компоненти вакцин Менактра® і Тіфім Ві була однаковою в обох групах дослідження.

Вакцини ДАПТАЦЕЛ і ІПВ

У рандомізованому, в паралельних групах, багатоцентровому (в межах США) клінічному дослідженні за участю дітей віком від 4 до 6 років вакцину Менактра® вводили таким чином: через 30 днів після одночасно застосовуваних вакцин аКДП (ДАПТАЦЕЛ, вакцина адсорбована з вмістом дифтерійного і правцевого анатоксинів і ацелюлярного компонента кашлюку (аКДП) виробництва компанії «Санофі Пастер Лімітед») ІПВ (ІПОЛ®, вакцина з вмістом інактивованого поліовірусу (ІПВ) виробництва компанії «Санофі Пастер СА») [група А]; одночасно із вакциною ДАПТАЦЕЛ з подальшим введенням вакцини ІПВ через 30 днів [група В]; одночасно із вакциною ІПВ з подальшим введенням вакцини ДАПТАЦЕЛ через 30 днів [група С]. Аналізи сироватки крові проводили приблизно через 30 днів після кожного відповідного щеплення (див. розділ «Побічні реакції»).

При введенні вакцини Менактра® через 30 днів після введення вакцини ДАПТАЦЕЛ (та вакцини ІПВ) [група А] спостерігалися статистично значущо нижчі СГТ для SBA-H для усіх 4 менінгококових серогруп у порівнянні з введенням вакцини Менактра® (та вакцини ІПВ) за 30 днів до введення вакцини ДАПТАЦЕЛ [група С]. При введенні вакцини Менактра® одночасно із вакциною ДАПТАЦЕЛ [група В] СГТ для SBA-H для менінгококових серогруп A, C і W-135 були принаймні не нижчими від тих, які спостерігалися після введення вакцини Менактра® (та вакцини ІПВ) [група С]. Для менінгококової серогрупи Y критерій принаймні не нижчого рівня не був виконаний через маргінальне недосягнення порогової величини. Принаймні не нижчі рівні СГТ для SBA-H після одночасного введення вакцин Менактра® і ДАПТАЦЕЛ у порівнянні з рівнями, які спостерігалися після одночасного введення вакцин Менактра® і ІПВ, досягалися, якщо верхнє граничне значення двостороннього 95 % ДІ для результату ділення «СГТ в групі С поділено на СГТ в групі В», розраховане окремо для кожної серогрупи, становило < 2.

Відповідні рівні СГТ для SBA-H та частки (%) учасників дослідження в групах А, В і С, які досягли титру SBA-H ≥ 1:8, наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Утворення бактерицидних антитіл* через 30 днів після щеплення вакциною Менактра®, яка вводилася окремо або одночасно з вакциною ДАПТАЦЕЛ чи ІПВ

		Вакцини, які вводилися на візиті 1 і через 30 днів на візиті 2					
	Візит 1 Візит 2	Група А Вакцини ДАПТАЦЕЛ ІПВ Вакцина Менактра®		Група В Вакцини Менактра® ДАПТАЦЕЛ Вакцина ІПВ		Група С Вакцини Менактра® ІПВ Вакцина ДАПТАЦЕЛ	
		N† = 250		N† = 238		N† = 121	
Серогрупа			(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡		(95 % ДІ)‡
A	% ≥ 1:8§ СГТ	49,6 6,7	(41,0; 58,3) (5,7; 8,0)	67,2 10,8	(58,4; 75,1) (8,7; 13,3)	64,4 10,4	(54,4; 73,6) (8,1; 13,3)
C	% ≥ 1:8§ СГТ	20,3 3,3	(13,9; 28,0) (2,7; 3,9)	50,4 8,1	(41,5; 59,2) (6,3; 10,5)	50,5 7,8	(40,5; 60,5) (5,8; 10,7)
Y	% ≥ 1:8§ СГТ	44,2 6,5	(35,8; 52,9) (5,1; 8,2)	80,2 18,1	(72,3; 86,6) (14,2; 22,9)	88,5 26,2	(80,7; 93,9) (20,0; 34,4)
W-135	% ≥ 1:8§ СГТ	55,1 8,4	(46,4; 63,5) (6,7; 10,6)	87,8 22,8	(80,9; 92,9) (18,5; 28,1)	82,7 21,7	(74,0; 89,4) (16,6; 28,4)

* Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплементу людини (SBA-H).

† N – загальна кількість учасників дослідження у групі.

‡ 95 % ДІ для часток був розрахований на основі точного методу Клоппера – Пірсона, а також методу апроксимації нормальним розподілом для СГТ.

§ Частка учасників, які досягли титру SBA-H принаймні 1:8 через 30 днів після отримання вакцини Менактра®.

При одночасному введенні вакцин Менактра® і ДАПТАЦЕЛ відповідь антитіл на три з антигенів збудника кашлюку (кашлюковий анатоксин, філаментозний гемаглютинін і пертактин), на правцевий анатоксин (% учасників з концентраціями антитіл ≥ 1,0 МО/мл) та на дифтерійний анатоксин (% учасників з концентраціями антитіл ≥ 1,0 МО/мл) була принаймні не нижчою (дані СГТ), ніж та, що спостерігалася після введення вакцин ДАПТАЦЕЛ та ІПВ. СГТ для антитіл до кашлюкових фімбрій були маргінально нижчими при одночасному введенні вакцин Менактра® і ДАПТАЦЕЛ.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей вакцин не є обов’язковою.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина призначена для активної імунізації проти менінгококової інфекції, спричиненої *Neisseria meningitidis* серогруп A, C, Y і W-135 у осіб віком від 9 місяців до 55 років. Вакцина Менактра® не запобігає захворюванням, спричиненим *N. meningitidis* серогрупи B.

Протипоказання.

Тяжка алергічна реакція (наприклад анафілаксія) після попереднього введення дози вакцини, яка містила менінгококовий капсульний полісахарид, дифтерійний анатоксин або CRM_{197} (білок-носій дифтерійного анатоксину), або на будь-який компонент вакцини Менактра® (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне введення з іншими вакцинами

Вакцину Менактра® одночасно вводили з вакцинами Тіфім Ві (вакцина для профілактики черевного тифу полісахаридна рідка) і АДП-м особам віком від 18 до 55 та від 11 до 17 років відповідно. Дітям віком від 4 до 6 років вакцину Менактра® вводили одночасно з вакциною аКДП (ДАПТАЦЕЛ), а дітям віком до 2 років вакцину Менактра® вводили одночасно з однією або кількома з таких вакцин: ПКВ7, КПК, В, КПКВ або НерА (див. розділи «Імунологічні і біологічні властивості» і «Побічні реакції»).

У разі необхідності введення вакцин Менактра® і ДАПТАЦЕЛ дітям віком від 4 до 6 років слід надавати перевагу одночасному введенню цих двох вакцин або введенню вакцини Менактра® до введення вакцини ДАПТАЦЕЛ. Було показано, що введення вакцини Менактра® через 1 місяць після введення вакцини ДАПТАЦЕЛ призводить до зменшення відповіді антитіл до менінгококових антигенів на вакцину Менактра®. Наразі відсутні дані для оцінки імунної відповіді на вакцину Менактра® при її введенні дітям більш раннього віку після введення вакцини ДАПТАЦЕЛ або імунної відповіді на вакцину Менактра® при її введенні дітям віком < 11 років після введення інших вакцин з вмістом дифтерійного анатоксину (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Відповідь антитіл на деякі серотипи пневмококу, що входять до складу вакцини ПКВ7, була знижена після одночасного застосування вакцини Менактра® і вакцини ПКВ7 (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Не можна змішувати вакцину Менактра® з іншими вакцинами в одному шприці. При одночасному введенні вакцини Менактра® з іншими ін’єкційними вакцинами вакцини потрібно вводити різними шприцами у різні місця ін’єкцій.

Імуносупресивна терапія

Імуносупресивна терапія, включаючи опромінення, застосування антиметаболітів, алкілуючих препаратів, цитотоксичних лікарських засобів і кортикостероїдів (при введенні в дозах, які перевищують фізіологічні), може зменшити імунну відповідь на вакцини.

Особливості застосування.

Синдром Гійєна – Барре

Особи, яким раніше був встановлений діагноз синдрому Гійєна – Барре (СГБ), можуть знаходитися в групі підвищеного ризику розвитку СГБ після застосування вакцини Менактра®. Рішення про проведення щеплення вакциною Менактра® слід приймати, беручи до уваги

потенційні користь і ризики.

Були відмічені випадки СГБ з часовою залежністю після введення вакцини Менактра®. Ризик СГБ після щеплення вакциною Менактра® оцінювався у післяреєстраційному ретроспективному когортному дослідженні (див. розділ «Побічні реакції»).

Запобігання алергічним реакціям на вакцину та заходи у разі їхнього виникнення

Перед введенням препарату медичний працівник повинен переглянути анамнез щеплень щодо наявності можливої реакції чутливості до вакцини і небажаних реакцій після попередніх щеплень для проведення оцінки співвідношення користь/ризик. Адреналін та інші відповідні засоби, які використовуються для контролю алергічних реакцій негайного типу, повинні бути постійно готові на випадок виникнення гострої анафілактичної реакції.

Змінена імунореактивність

Ослаблена імунна відповідь. У деяких осіб зі зміненою імунореактивністю, в тому числі окремих осіб, які отримують імуносупресивне лікування, може відмічатися ослаблена імунна відповідь на вакцину Менактра®.

Недостатність комплементу. У осіб з деякими типами недостатності комплементу та у осіб, які отримують лікування, що пригнічує активацію термінальних компонентів комплементу (наприклад екулізумаб), спостерігається підвищений ризик розвитку захворювання, спричиненого *N. meningitidis* (в тому числі захворювання, спричиненого збудниками серогруп A, C, Y і W-135), навіть якщо у них виробляються антитіла після щеплення вакциною Менактра® (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Обмеження ефективності вакцини

Вакцина Менактра® може не забезпечити захист усіх вакцинованих осіб.

Синкопе

Повідомляється про випадки синкопе (втрати свідомості) після щеплення вакциною Менактра®. Для запобігання травмам внаслідок падіння та для усунення синкопальних реакцій потрібно дотримуватись відповідних процедур.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Реєстр випадків застосування препарату при вагітності. Існує реєстр випадків застосування препарату при вагітності, який відстежує наслідки вагітності у жінок, які отримували вакцину Менактра® під час вагітності.

Зведені дані про ризики. Кожна вагітність супроводжується певним ризиком виникнення вад розвитку у дитини, втрати вагітності або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції в США розрахований базовий ризик виникнення серйозних вад розвитку у дитини та

невиношування вагітності при клінічно діагностованій вагітності становить від 2 до 4 % і від 15 до 20 % відповідно. На сьогодні не було проведено належних та добре контрольованих досліджень застосування вакцини Менактра® вагітним жінкам в США. Доступні дані вказують на те, що частота виникнення серйозних вад розвитку у дитини та невиношування вагітності у жінок, які отримали вакцину Менактра® у межах 30 днів до настання вагітності або під час вагітності, узгоджується з розрахованою базовою частотою цих проблем.

Дослідження щодо токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток потомства виконували на самках мишей, які отримали по 0,1 мл (у розділених дозах) вакцини Менактра® до спарювання та під час гестації (однократна доза для людини становить 0,5 мл). У цьому дослідженні не було виявлено жодних доказів шкоди вакцини Менактра® для плода.

Дані досліджень за участю людей. Реєстр випадків вагітності, який охоплює 11 років (2005–2016), включив 222 повідомлення про випадки застосування вакцини Менактра® у період протягом 30 днів до настання вагітності та у будь-який час протягом вагітності. З цих повідомлень інформація про наслідки вагітності доступна для 87 випадків, які були включені у реєстр випадків вагітності до того, як став відомий наслідок вагітності. Серед наслідків цих випадків вагітності, за якими велося проспективне спостереження, було 2 випадки виникнення серйозних вад розвитку у дитини та 6 випадків невиношування вагітності.

Дані досліджень на тваринах. Було проведено дослідження щодо токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток потомства самок мишей. Досліджувані тварини отримали по 0,1 мл вакцини Менактра® (у розділених дозах) у кожній з таких часових точок: за 14 днів до спарювання та у день 6 і 18 гестації (однократна доза для людини становить 0,5 мл). У цьому дослідженні не спостерігалося жодних пов’язаних із вакциною вад розвитку або відхилень від норми у плода і будь-якого небажаного впливу на розвиток потомства під час вигодовування грудним молоком.

Годування груддю

Зведені дані про ризики. Необхідно зважувати користь грудного вигодовування для розвитку дитини і її здоров’я з урахуванням клінічної потреби матері у щепленні вакциною Менактра® та будь-яких потенційних небажаних явищ, які можуть бути спричинені вакциною Менактра® у дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Наразі недоступні дані, які дозволили б оцінити вплив вакцини Менактра® на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, або на продукцію/екскрецію молока.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на здатність керування автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

Перед застосуванням необхідно візуально оцінити вакцину на наявність сторонніх домішок або змін кольору. Вакцину не слід використовувати, якщо наявні будь-які з цих умов.

Вакцина Менактра® вводиться у вигляді однієї дози 0,5 мл внутрішньом'язово.

Заборонено вводити цей препарат внутрішньовенно або підшкірно.

Наберіть 0,5 мл вакцини з однодозового флакона за допомогою стерильної голки та шприца.

Первинна вакцинація

Дітям від 9 до 23 місяців вакцину Менактра® вводять двома дозами з інтервалом 3 місяці.

Особам у віці від 2 до 55 років вводиться одна доза 0,5 мл.

Бустерна вакцинація

Бустерну дозу можна вводити однократно особам у віці від 15 до 55 років при наявності триваючого ризику менінгококової інфекції, якщо після попередньої дози пройшло принаймні 4 роки.

Застосування особам літнього віку

Безпечність і ефективність застосування вакцини Менактра® особам у віці понад 55 років не встановлені.

При проведенні імунізації на території України щодо схеми застосування, протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо проведення профілактичних щеплень.

Щеплення проводиться медичним персоналом у кабінетах щеплень лікувально-профілактичних закладів.

Діти. Вакцина Менактра® показана для застосування з 9-місячного віку. Вакцина Менактра® не схвалена до застосування немовлятам віком до 9 місяців. Доступні дані показують, що у немовлят, які отримали три дози вакцини Менактра® (у віці 2, 4 і 6 місяців), спостерігалася знижена імунна відповідь на кожну серогрупу менінгококової вакцини у порівнянні зі старшими дітьми, яким проводили щеплення двома дозами у віці 9 і 12 місяців.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться в дуже різних умовах, частота небажаних реакцій на введення вакцини, що спостерігається під час клінічних досліджень, не підлягає прямому порівнянню з частотою реакцій на введення у клінічних дослідженнях інших вакцин і може не відображати частоту реакцій, яка реєструється у клінічній практиці.

Діти віком від 9 до 12 місяців

Безпечність вакцини Менактра® оцінювалася у 4 клінічних дослідженнях за участю 3721 учасника, які отримували щеплення вакциною Менактра® у віці 9 і 12 місяців. У віці 12 місяців ці діти також отримували щеплення однією або кількома іншими вакцинами (КПКВ

або КПК В, усі – виробництва компанії «Мерк енд Ко., Інк.» [Merck & Co., Inc.]; ПКВ7 (кон'югованою білком дифтерійного анатоксину CRM_{197}) виробництва компанії «Вайєт Фармасьютікалз Інк.» [Wyeth Pharmaceuticals Inc.]; вакциною для профілактики гепатиту А (НерА) виробництва компанії «Мерк енд Ко., Інк.»). Контрольна група складалася з 997 дітей віком 12 місяців, які отримували два або більше щеплення дитячими вакцинами (КПКВ (або КПК В), ПКВ7, НерА) у віці 12 місяців (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). 3 % осіб виконували щеплення КПК В замість КПКВ у віці 12 місяців.

Ключовим дослідженням безпечності було контрольоване дослідження за участю 1256 дітей, які отримували щеплення вакциною Менактра® у віці 9 і 12 місяців. У віці 12 місяців ці діти отримували щеплення вакцинами КПКВ (або КПК В), ПКВ7 та НерА. Контрольна група, яка складалася з 522 дітей, отримувала щеплення вакцинами КПКВ, ПКВ7 та НерА. З 1778 дітей 78 % учасників (вакцина Менактра®, N 1056; контрольна група, N = 322) були включені у клінічних центрах в США і 22 % у клінічному центрі в Чилі (вакцина Менактра®, N 200; контрольна група, N = 200).

Особи віком від 2 до 55 років

Безпечність вакцини Менактра® оцінювалася під час восьми клінічних досліджень за участю 10 057 осіб у віці 2–55 років, які отримували щеплення вакциною Менактра®, і 5266 учасників, які отримували Меномун® – A/C/Y/W-135, комбіновану вакцину менінгококову полісахаридну серогруп A, C, Y і W-135. Будь-які істотні відмінності в демографічних характеристиках між групами вакцинації були відсутні. Із щеплених вакциною Менактра® у віці 2–55 років 24,0 %; 16,2 %; 40,4 % і 19,4 % були у вікових групах 2–10; 11–14; 15–25 і 26–55 років відповідно. Із щеплених вакциною Меномун – A/C/Y/W-135 у віці 2–55 років 42,3 %; 9,3 %; 30,0 % і 18,5 % були у вікових групах 2–10; 11–14; 15–25 і 26–55 років відповідно. Трьома ключовими дослідженнями безпечності були рандомізовані дослідження з активним контролем, в які були включені учасники у віці 2–10 років (вакцина Менактра®, N = 1713; вакцина Меномун – A/C/Y/W-135, N 1519); 11–18 років (вакцина Менактра, N = 2270; вакцина Меномун – A/C/Y/W-135, N = 972) і 18–55 років (вакцина Менактра®, N = 1384; вакцина Меномун – A/C/Y/W-135, N 1170) відповідно. З 3232 дітей у віці 2–10 років 68 % учасників (вакцина Менактра®, N = 1164; вакцина Меномун – A/C/Y/W-135, N 1031) були включені у клінічних центрах в США і 32 % учасників (вакцина Менактра®, N = 549; вакцина Меномун – A/C/Y/W-135, N = 488) у клінічному центрі в Чилі. Медіана віку в субпопуляціях в Чилі і США становила 5 і 6 років відповідно. Всі підлітки і дорослі були включені у клінічних центрах в США. Оскільки шлях введення для цих двох вакцин відрізнявся (вакцину Менактра® вводили внутрішньом'язово, вакцину Меномун – A/C/Y/W-135 – підшкірно), персонал дослідження, який збирав дані з безпечності, відрізнявся від персоналу, який проводив щеплення.

Дослідження бустерної вакцинації

У відкрите дослідження, що проводилося в США, було включено 834 особи, які отримували однократно дозу вакцини Менактра® через 4–6 років після попередньої дози. На момент введення бустерної дози медіана віку учасників становила 17,1 року.

Оцінка профілю безпеки

За станом учасників спостерігали після кожного щеплення на наявність реакцій негайного типу протягом 20 або 30 хвилин, залежно від дослідження. Реакції в місці введення препарату і системні реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, записувалися в щоденнику пацієнта протягом 7 наступних днів після кожного щеплення. За станом учасників спостерігали протягом 28 днів (30 днів за немовлятами і дітьми раннього віку) щодо

спонтанних повідомлень про виникнення побічних явищ і протягом 6 місяців після вакцинації щодо звернення у відділення невідкладної допомоги, неочікуваного відвідування лікаря і виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ). Спонтанні повідомлення про небажане явище отримували під час або телефонної розмови, або проміжного відвідування клініки. Інформацію стосовно небажаних явищ, які виникли у період 6 місяців після щеплення, отримували під час підготовленої телефонної розмови.

Серйозні небажані явища за результатами усіх досліджень профілю безпеки

Про серйозні небажані явища повідомлялося у період 6 місяців після щеплення в осіб віком від 9 місяців до 55 років. У дітей, які отримували щеплення вакциною Менактра® у віці 9 і 12 місяців, СНЯ виникали з частотою 2,0–2,5 %. В учасників, які отримували щеплення однією або кількома дитячими вакцинами (без одночасного введення вакцини Менактра®) у віці 12 місяців, СНЯ виникали з частотою 1,6–3,6 %, залежно від кількості і типу отриманих вакцин. У дітей віком 2–10 років СНЯ виникали з частотою 0,6 % після щеплення вакциною Менактра® і з частотою 0,7 % після щеплення вакциною Меномун – A/C/Y/W-135. У підлітків віком від 11 до 18 років та дорослих віком від 18 до 55 років СНЯ виникали з частотою 1,0 % після щеплення вакциною Менактра® і з частотою 1,3 % після щеплення вакциною Меномун – A/C/Y/W-135. У підлітків і дорослих осіб СНЯ виникали з частотою 1,3 % після бустерної вакцинації вакциною Менактра®.

Небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, при первинних дослідженнях профілю безпеки

Реакціями в місці введення препарату і системними небажаними реакціями, зареєстрованими за результатами спрямованого опитування, про які повідомлялося найчастіше протягом 7 днів після щеплення у дітей віком 9 і 12 місяців (таблиця 5), були підвищена чутливість у місці ін’єкції та дратівливість.

Таблиця 5. Кількість (у відсотках) учасників з США, у яких повідомлялося про небажані реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, протягом 7 днів після щеплення у віці 9 місяців і 12 місяців

	Вакцина Менактра® у віці 9 місяців N§ 998–1002			Вакцина Менактра® ПКВ7* КПКВ† НерА‡ у віці 12 місяців N§ 898–908			Вакцина ПКВ7* КПКВ† НерА‡ у віці 12 місяців N§ 302–307		
Реакція	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін’єкції									
Підвищена чутливість¶									
У місці введення вакцини Менактра®	37,4	4,3	0,6	48,5	7,5	1,3	-	-	-
У місці введення вакцини ПКВ7	-	-	-	45,6	9,4	1,6	45,7	8,3	0,3
У місці введення вакцини КПКВ	-	-	-	38,9	7,1	1,0	43,0	5,2	0,0

У місці введення вакцини НерА	-	-	-	43,4	8,7	1,4	40,9	4,6	0,3
Еритема[#]									
У місці введення вакцини Менактра®	30,2	2,5	0,3	30,1	1,3	0,1	-	-	-
У місці введення вакцини ПКВ7	-	-	-	29,4	2,6	0,2	32,6	3,0	0,7
У місці введення вакцини КПКВ	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
У місці введення вакцини НерА	-	-	-	25,1	1,1	0,0	26,6	0,7	0,0
Набряк[#]									
У місці введення вакцини Менактра®	16,8	0,9	0,2	16,2	0,9	0,1	-	-	-
У місці введення вакцини ПКВ7	-	-	-	19,5	1,3	0,4	16,6	1,3	0,7
У місці введення вакцини КПКВ	-	-	-	12,1	0,4	0,1	14,1	0,3	0,0
У місці введення вакцини НерА	-	-	-	16,4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Системні реакції									
Дратівливість[Þ]	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Незвичайний плач[ß]	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Сонливість[À]	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Втрата апетиту[È]	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Блювання[Ð]	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Підвищення температури тіла[Ø]	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

[*] ПКВ7 (Превнар®) – 7-валентна пневмококова кон’югована вакцина.

[†] КПКВ (ПроКвад®) – вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи, жива.

[‡] НерА (ВАКТА®) – вакцина для профілактики гепатиту А, інактивована.

[§] N – кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

[¶] Ступінь 2: дитина плаче і протестує при доторканні до місця ін’єкції. Ступінь 3: дитина плаче при рухах кінцівки, у яку виконувалася ін’єкція, або рухи кінцівки, у яку виконувалася ін’єкція, обмежені.

[#] Ступінь 2: ≥ 1,0 дюйма до < 2,0 дюйма. Ступінь 3: ≥ 2,0 дюйма.

[Þ] Ступінь 2: дитина вимагає посиленої уваги. Ступінь 3: неможливо полегшити.

[ß] Ступінь 2: від 1 до 3 годин. Ступінь 3: > 3 годин.

[À] Ступінь 2: не цікавиться навколишнім оточенням або не прокидається для годування/прийому їжі. Ступінь 3: спить більшу частину часу або дитину складно розбудити.

[È] Ступінь 2: повністю пропускає 1 або 2 годування/прийоми їжі. Ступінь 3: відмовляється від ≥ 3 годувань/прийомів їжі або відмовляється від більшості годувань/прийомів їжі.

[Ð] Ступінь 2: від 2 до 5 епізодів за 24 години. Ступінь 3: ≥ 6 епізодів за 24 години або потреба в парентеральній гідратації.

[Ø] Ступінь 2: від > 38,5 °C до ≤ 39,5 °C. Ступінь 3: > 39,5 °C.

Реакціями в місці введення препарату і системними небажаними реакціями, зареєстрованими за результатами спрямованого опитування, про які повідомлялося найчастіше в США у дітей віком 2–10 років (таблиця 6), були біль у місці ін’єкції та дратівливість. Діарея, сонливість і відсутність апетиту також були частими небажаними реакціями.

Таблиця 6. Кількість (у відсотках) учасників з США віком від 2 до 10 років, у яких повідомлялося про небажані реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, протягом 7 днів після щеплення

	Вакцина Менактра® N* = 1156–1157			Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135 N* = 1027		
Реакція	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін’єкції						
Біль[†]	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Почервоніння[‡]	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0
Затвердіння[‡]	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Набряк[‡]	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
Системні реакції						
Дратівливість[§]	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Діарея[¶]	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Сонливість[#]	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Відсутність апетиту[Þ]	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Артралгія[ß]	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Підвищення температури тіла[À]	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Висипання[È]	3,4	-	-	3,0	-	-
Блювання[Ð]	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Судоми[È]	0,0	-	-	0,0	-	-

[*] N – загальна кількість учасників, у яких повідомлялося принаймні про одну реакцію, що реєструвалося за результатами спрямованого опитування. Медіана віку учасників становила 6

років в обох групах щеплення.

† Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не бажає рухати рукою.

‡ Ступінь 2: 1,0–2,0 дюйма. Ступінь 3: > 2,0 дюйма.

§ Ступінь 2: тривалістю 1–3 години. Ступінь 3: тривалістю > 3 годин.

¶ Ступінь 2: 3–4 епізоди. Ступінь 3: ≥ 5 епізодів.

Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не бажає брати участь у грі або взаємодіяти з іншими.

Þ Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає ≥ 3 прийомів їжі.

ß Ступінь 2: зменшення діапазону рухів через біль або дискомфорт. Ступінь 3: не може здійснювати рухи у великих суглобах через біль.

À Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: ступінь 2: від 38,4 °C до 39,4 °C, ступінь 3: ≥ 39,5 °C.

È Ці небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, відмічалися тільки як наявні або відсутні.

Ð Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3: ≥ 3 епізодів.

Примітка: Під час дослідження ступінь 1, ступінь 2 і ступінь 3 реєструвалися як легкий, помірний і тяжкий відповідно.

Реакціями в місці введення препарату і системними небажаними реакціями, зареєстрованими за результатами спрямованого опитування, про які повідомлялося найчастіше у підлітків віком 11–18 років (таблиця 7) і дорослих у віці 18–55 років (таблиця 8) після однократної дози, були біль у місці ін’єкції, головний біль і підвищена втомлюваність. У дорослих, за винятком почервоніння, про реакції в місці введення препарату частіше повідомлялося після щеплення вакциною Менактра®, ніж після щеплення вакциною Меномун – A/C/Y/W-135.

Таблиця 7. Кількість (у відсотках) учасників з США віком від 11 до 18 років, у яких повідомлялося про небажані реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, протягом 7 днів після щеплення однією дозою вакцини

	Вакцина Менактра® N* 2264–2265			Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135 N* 970		
Реакція	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін’єкції						
Біль†	59,2‡	12,8‡	0,3	28,7	2,6	0,0
Затвердіння§	15,7‡	2,5‡	0,3	5,2	0,5	0,0
Почервоніння§	10,9‡	1,6‡	0,6‡	5,7	0,4	0,0
Набряк§	10,8‡	1,9‡	0,5‡	3,6	0,3	0,0
Системні реакції						

Головний біль[¶]	35,6[‡]	9,6[‡]	1,1	29,3	6,5	0,4
Підвищена втомлюваність[¶]	30,0[‡]	7,5	1,1[‡]	25,1	6,2	0,2
Загальне нездужання[¶]	21,9[‡]	5,8[‡]	1,1	16,8	3,4	0,4
Артралгія[¶]	17,4[‡]	3,6[‡]	0,4	10,2	2,1	0,1
Діарея[#]	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Відсутність апетиту[Þ]	10,7[‡]	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Озноб[¶]	7,0[‡]	1,7[‡]	0,2	3,5	0,4	0,1
Підвищення температури тіла[ß]	5,1[‡]	0,6	0,0	3,0	0,3	0,1
Блювання[À]	1,9	0,4	0,3	1,4	0,5	0,3
Висипання[È]	1,6	-	-	1,4	-	-
Судоми[È]	0,0	-	-	0,0	-	-

[*] N – кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

[†] Ступінь 2: порушує або обмежує звичайні рухи руки. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не може рухати рукою.

[‡] Вказує на рівень значущості $p < 0,05$. Значення p розраховувалося для кожної категорії і ступеня тяжкості з використанням хі-квадрат тесту.

[§] Ступінь 2: 1,0–2,0 дюйма. Ступінь 3: > 2,0 дюйма.

[¶] Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: вимагає постільного режиму.

[#] Ступінь 2: 3–4 епізоди. Ступінь 3: ≥ 5 епізодів.

[Þ] Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає ≥ 3 прийомів їжі.

[ß] Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: ступінь 2: від 38,5 °C до 39,4 °C, ступінь 3: ≥ 39,5 °C.

[À] Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3: ≥ 3 епізодів.

[È] Ці небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, відмічалися тільки як наявні або відсутні.

Примітка: Під час дослідження ступінь 1, ступінь 2 і ступінь 3 реєструвалися як легкий, помірний і тяжкий відповідно.

Таблиця 8. Кількість (у відсотках) учасників з США віком від 18 до 55 років, у яких повідомлялося про небажані реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, протягом 7 днів після щеплення однією дозою вакцини

	Вакцина Менактра® N[*] = 1371			Вакцина Меномун – A/C/Y/W-135 N[*] = 1159		
Реакція	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін’єкції						
Біль[†]	53,9[‡]	11,3[‡]	0,2	48,1	3,3	0,1

Затвердіння[§]	17,1[‡]	3,4[‡]	0,7[‡]	11,0	1,0	0,0
Почервоніння[§]	14,4	2,9	1,1[‡]	16,0	1,9	0,1
Набряк[§]	12,6[‡]	2,3[‡]	0,9[‡]	7,6	0,7	0,0
Системні реакції						
Головний біль[¶]	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Підвищена втомлюваність[¶]	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Загальне нездужання[¶]	23,6	6,6[‡]	1,1	22,3	4,7	0,9
Артралгія[¶]	19,8[‡]	4,7[‡]	0,3	16,0	2,6	0,1
Діарея[#]	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Відсутність апетиту[Þ]	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Озноб[¶]	9,7[‡]	2,1[‡]	0,6[‡]	5,6	1,0	0,0
Блювання[ß]	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Підвищення температури тіла[À]	1,5[‡]	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Висипання[È]	1,4	-	-	0,8	-	-
Судоми[È]	0,0	-	-	0,0	-	-

[*] N – кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

[†] Ступінь 2: порушує або обмежує звичайні рухи руки. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не може рухати рукою.

[‡] Вказує на рівень значущості $p < 0,05$. Значення p розраховувалося для кожної категорії і ступеня тяжкості з використанням хі-квадрат тесту.

[§] Ступінь 2: 1,0–2,0 дюйма. Ступінь 3: > 2,0 дюйма.

[¶] Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: вимагає постільного режиму.

[#] Ступінь 2: 3–4 епізоди. Ступінь 3: ≥ 5 епізодів.

[Þ] Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає ≥ 3 прийомів їжі.

[ß] Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3: ≥ 3 епізодів.

[À] Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: ступінь 2: від 39,0 °C до 39,9 °C, ступінь 3: ≥ 40,0 °C.

[È] Ці небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, відмічалися тільки як наявні або відсутні.

Примітка: Під час дослідження ступінь 1, ступінь 2 і ступінь 3 реєструвалися як легкий, помірний і тяжкий відповідно.

Небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, при дослідженні бустерної вакцинації

Реакціями в місці введення препарату і системними побічними реакціями, зареєстрованими за результатами спрямованого опитування, про які повідомлялося найчастіше протягом 7 днів

після щеплення, були біль (60,2 %) і міалгія (42,8 %) відповідно. Загальна частота реакцій в місці введення препарату і системних небажаних реакцій, зареєстрованих за результатами спрямованого опитування, була аналогічною до такої, що спостерігалася у підлітків і дорослих після однократного введення дози вакцини Менактра®. Більшість зареєстрованих за результатами спрямованого опитування реакцій були 1 або 2 ступеня і минали протягом 3 днів.

Небажані явища за результатами досліджень одночасного введення вакцин

Зареєстровані за результатами спрямованого опитування реакції в місці введення препарату і системні небажані реакції при введенні одночасно з іншими педіатричними вакцинами

У ключове дослідження з оцінки безпечності було включено 1378 дітей з США, які отримували лише щеплення вакциною Менактра® у віці 9 місяців і щеплення вакциною Менактра® плюс однією або кількома іншими стандартними вакцинами (КПКВ, ПКВ7 і HepA) у віці 12 місяців (N = 961). Інша група дітей отримувала дві або більше стандартні вакцини (вакцини КПКВ, ПКВ7 і HepA) (контрольна група, N = 321) у віці 12 місяців. Частоту виникнення небажаних явищ, зареєстрованих за результатами спрямованого опитування, представлено у таблиці 5. В учасників, які отримували вакцину Менактра® і супутні вакцини у віці 12 місяців, як зазначено вище, була визначена подібна частота виникнення підвищеної чутливості, почервоніння і набряку в місці введення вакцини Менактра® і в місцях введення супутніх вакцин. Підвищена чутливість була найчастішою реакцією в місці введення (48 %, 39 %, 46 % і 43 % при застосуванні вакцини Менактра® і вакцин КПКВ, ПКВ7 і HepA відповідно). Дратівливість була найчастішою системною реакцією, про яку повідомлялося у 62 % реципієнтів щеплення вакциною Менактра® плюс супутніми вакцинами і у 65 % контрольної групи (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

У рандомізованому, в паралельних групах, багатоцентровому (в межах США) клінічному дослідженні, яке проводили за участю дітей віком від 4 до 6 років, вакцину Менактра® вводили таким чином: через 30 днів після одночасно застосовуваних вакцини аКДП (ДАПТАЦЕЛ®) вакцини ІПВ (ІПОЛ®) [група A]; одночасно із введенням вакцини ДАПТАЦЕЛ з подальшим введенням вакцини ІПВ через 30 днів [група B]; одночасно із введенням вакцини ІПВ з подальшим введенням вакцини ДАПТАЦЕЛ через 30 днів [група C]. Реакції в місці введення препарату і системні реакції, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, записувалися в щоденнику пацієнта протягом 7 наступних днів після кожного щеплення. В усіх досліджуваних групах найчастішою реакцією в місці введення вакцини Менактра®, що було зареєстровано за результатами спрямованого опитування, був біль: у 52,2 %, 60,9 % і 56,0 % учасників в групах A, B і C відповідно. В усіх досліджуваних групах найчастішою системною реакцією після введення вакцини Менактра® як окремо, так і разом з відповідними супутніми вакцинами була міалгія: у 24,2 %, 37,3 % і 26,7 % учасників в групах A, B і C відповідно. Підвищення температури тіла > 39,5 °C спостерігалося з частотою < 1,0 % в усіх групах (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Зареєстровані за результатами спрямованого опитування реакції в місці введення препарату і системні небажані реакції при введенні одночасно з вакциною адсорбованою з вмістом дифтерійного і правцевого анатоксинів (АДП-м)

У одному клінічному дослідженні порівнювали частоту місцевих та системних реакцій після застосування вакцини Менактра® та після застосування вакцини адсорбованої з вмістом дифтерійного і правцевого анатоксинів (АДП-м) виробництва компанії «Санофі Пастер Інк.» (опис дослідження наведено у розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Імунологічні і біологічні властивості»).

Про біль в місці введення повідомлялося частіше після щеплення вакциною АДП-м, ніж після щеплення вакциною Менактра® (71 % проти 53 %). Загальна частота системних небажаних явищ була вищою при одночасному щепленні вакцинами Менактра® і АДП-м, ніж коли вакцину Менактра® вводили через 28 днів після щеплення вакциною АДП-м (59 % проти 36 %). В обох групах найчастішими небажаними реакціями були головний біль (вакцина Менактра® вакцина АДП-м: 36 %; вакцина АДП-м плацебо: 34 %; тільки вакцина Менактра: 22 %) і підвищена втомлюваність (вакцина Менактра® вакцина АДП-м: 32 %; вакцина АДП-м плацебо: 29 %; тільки вакцина Менактра®: 17 %). Підвищення температури тіла ≥ 40,0 °С виникало з частотою ≤ 0,5 % в усіх групах.

Зареєстровані за результатами спрямованого опитування реакції в місці введення препарату і системні небажані реакції при введенні одночасно з полісахаридною вакциною для профілактики черевного тифу Тіфім Ві

У одному клінічному дослідженні порівнювали частоту місцевих та системних реакцій після застосування вакцин Менактра® і Тіфім Ві (опис цієї одночасно застосовуваної вакцини, опис дизайну дослідження та кількість учасників наведено в розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Імунологічні і біологічні властивості»). Більша кількість учасників відчували біль після щеплення тифозною вакциною, ніж після щеплення вакциною Менактра® (тифозна вакцина плацебо: 76 %; вакцина Менактра® тифозна вакцина: 47 %). Більшість (70–77 %) реакцій в місці введення препарату, зареєстрованих за результатами спрямованого опитування, в обох групах в будь-якому місці введення були 1 ступеня і проходили протягом 3 днів після щеплення. В обох групах найчастішими системними побічними реакціями були головний біль (вакцина Менактра тифозна вакцина: 41 %; тифозна вакцина плацебо: 42 %; тільки вакцина Менактра®: 33 %) і підвищена втомлюваність (вакцина Менактра® тифозна вакцина: 38 %; тифозна вакцина плацебо: 35 %; тільки вакцина Менактра®: 27 %). Підвищення температури тіла ≥ 40,0 °С і судоми не спостерігалися в жодній групі.

Дані післяреєстраційного спостереження

На додаток до даних, зареєстрованих за результатами клінічних досліджень, нижче перераховано небажані явища, про які повідомлялося спонтанно у різних країнах світу щодо застосування вакцини Менактра® у післяреєстраційний період. Цей список включає серйозні явища і/або явища, які були включені на підставі їхньої тяжкості, частоти виникнення або ймовірного причинно-наслідкового зв'язку з використанням вакцини Менактра®. Оскільки про ці явища повідомлення надходили у добровільному порядку від популяції пацієнтів невизначеної чисельності, немає можливості достовірно оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок зі щепленням.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи: лімфаденопатія.

Розлади з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, такі як анафілаксія/ анафілактична реакція, свистяче дихання, утруднення дихання, набряк верхніх дихальних шляхів, кропив'янка, еритема, свербіж, артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку нервової системи: синдром Гійєна – Барре, парестезія, вазовагальна непритомність, запаморочення, судоми, параліч лицевого нерва, гострий розсіяний енцефаломієліт, поперечний мієліт.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: масивні реакції у місці ін'єкції; поширений

набряк кінцівки, в яку виконувалася ін’єкція (може супроводжуватися еритемою, місцевим підвищенням температури тканин, підвищеною чутливістю або болем у місці ін’єкції).

Післяреєстраційне дослідження профілю безпеки

Ризик розвитку синдрому Гійєна – Барре (СГБ) оцінювався в ретроспективному когортному дослідженні в США з використанням медичних звітів від 9 578 688 учасників у віці від 11 до 18 років, з яких 1 431 906 (15 %) отримували вакцину Менактра®. З 72 випадків розвитку СГБ, підтверджених даними медичних карт, жоден пацієнт не отримував вакцину Менактра® у межах 42 днів перед виникненням симптомів. Ще 129 потенційних випадків СГБ неможливо було підтвердити або виключити через відсутню або недостатню інформацію в медичних картах. В аналізі, що враховував відсутність даних, розрахований рівень пов’язаного ризику СГБ коливався від 0 до 5 додаткових випадків СГБ на 1 000 000 щеплень протягом 6 тижнів після щеплення.

Повідомлення щодо ймовірних побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С (в холодильнику). Не заморожувати. У разі заморожування вакцину слід утилізувати. Захищати від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. Невикористану вакцину слід утилізувати.

Несумісність.

Не слід змішувати вакцину Менактра® з іншими лікарськими засобами.

Інформацію про одночасне введення вакцини Менактра® з іншими ін’єкційними вакцинами див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Упаковка.

По 1 дозі (0,5 мл) у флаконі. Елементи упаковки не містять латексу.

По 1 або по 5 флаконів у картонній коробці.

По 1 або по 5 флаконів у картонній коробці з маркуванням іноземною мовою, з інструкцією для

медичного застосування та україномовним стикером на картонній коробці (стандартно-експортна упаковка).

По 1 або по 5 флаконів в стандартно-експортній упаковці, яка міститься в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Санофі Пастер Інк.

Санофі-Авентіс Зрт.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

1 Діскавері Драйв, Свіфтуотер, штат Пенсильванія (PA) 18370, Сполучені Штати (США).

Будівля 5, Кампона Утца 1, Будапешт XXII, 1225, Угорщина.