

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### МЕНАКТРА® / MENACTRA®

**Вакцина менінгококова полісахаридна серогруп А, С, Y та W-135 кон'югована дифтерійним анатоксином**

#### **Склад:**

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

*діючі речовини:*

Менінгококовий (серогрупи А) полісахарид <i>N. meningitidis</i> (моновалентно кон'югований дифтерійним анатоксином), концентрат	- 4 мкг
Менінгококовий (серогрупи С) полісахарид <i>N. meningitidis</i> (моновалентно кон'югований дифтерійним анатоксином), концентрат	- 4 мкг
Менінгококовий (серогрупи Y) полісахарид <i>N. meningitidis</i> (моновалентно кон'югований дифтерійним анатоксином), концентрат	- 4 мкг
Менінгококовий (серогрупи W-135) полісахарид <i>N. meningitidis</i> (моновалентно кон'югований дифтерійним анатоксином), концентрат	- 4 мкг
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 А, С, Y та W-135, індивідуально кон'юговані білком-носієм (білком дифтерійного анатоксину). Штами *Neisseria meningitidis* серогруп А, С, 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 з захистом проти інвазивних менінгококових захворювань. Вакцина Менактра® індукує вироблення бактерицидних антитіл, специфічних до капсульних полісахаридів серогруп А, С, Y і W-135.

*Клінічні дослідження*

#### Ефективність

Бактерицидний аналіз сироватки (SBA), який застосовувався для аналізу сироватки крові, містив екзогенне джерело комплекменту, отриманого від людини (SBA-H) або кроля (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 менингококової полісахаридної вакцини Меномун - А/С/У/В-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<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> = 272-277		N <sup>b</sup> = 177-180		N <sup>b</sup> = 264-267	
Серогрупа		(95 % ДІ) <sup>c</sup>		(95 % ДІ) <sup>c</sup>		(95 % ДІ) <sup>c</sup>	
А	% ≥ 1:8 <sup>d</sup>	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	СГТ	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
С	% ≥ 1:8 <sup>d</sup>	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	СГТ	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
У	% ≥ 1:8 <sup>d</sup>	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	СГТ	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	% ≥ 1:8 <sup>d</sup>	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	СГТ	24,3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

<sup>a</sup> Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплекменту людини (SBA-H).

<sup>b</sup> N - кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу зразка крові, отриманого у проміжку від 30 до 44 дня після щеплення.

<sup>c</sup> 95 % ДІ для часток був розрахований на основі точного методу Клоппера-Пірсона, а також методу апроксимації нормальним розподілом для середніх геометричних значень титрів (СГТ).

<sup>d</sup> 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  $\geq$  1:8 до серогрупи А і 0-2 % [n = 0-1 з 50-51] до серогруп С, Y і W-135. Після введення другої дози відсоток учасників з титром SBA-H  $\geq$  1:8 був: 85,2% до серогрупи А [n = 46/54]; 100,0% до серогрупи С [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 - А/С/У/У-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 - А/С/У/У-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<sup>a</sup> до вакцини Менактра® і вакцини Меномун - А/С/У/У-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 - А/С/У/У-135		Вакцина Менактра®		Вакцина Меномун - А/С/У/У-135	
		N <sup>b</sup> = 48-52		N <sup>b</sup> = 50-53		N <sup>b</sup> = 84		N <sup>b</sup> = 84	
Серогрупа			(95 % ДІ) <sup>c</sup>		(95 % ДІ) <sup>c</sup>		(95 % ДІ) <sup>c</sup>		(95 % ДІ) <sup>c</sup>
А	% $\geq$ 1:8 <sup>d</sup>	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)
С	% $\geq$ 1:8 <sup>d</sup>	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)
У	% $\geq$ 1:8 <sup>d</sup>	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	% $\geq$ 1:8 <sup>d</sup>	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)

<sup>a</sup> Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплементу людини (SBA-H).

<sup>b</sup> N - кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу у день 0 і на день 28.

<sup>c</sup> 95 % ДІ для середніх геометричних значень титрів (СГТ) був розрахований на основі методу апроксимації нормальним розподілом.

<sup>d</sup> 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  $\geq$  1:8 на день 28 після щеплення) були однаковими між реципієнтами вакцини Менактра<sup>®</sup> і вакцини Меномун - А/С/У/В-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра<sup>®</sup>, досягли таких показників сероконверсії: 57 % до серогрупи А (n = 12/21); 62 % до серогрупи С (n 29/47); 84 % до серогрупи У (n = 26/31); 53 % до серогрупи W-135 (n 20/38). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун - А/С/У/В-135 були: 55 % до серогрупи А (n = 16/29); 30 % до серогрупи С (n 13/43); 57 % до серогрупи У (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  $\geq$  1:8 у день 28 після щеплення) були однаковими між реципієнтами вакцини Менактра<sup>®</sup> і вакцини Меномун - А/С/У/В-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра<sup>®</sup>, досягли наступних показників сероконверсії: 69 % до серогрупи А (n = 11/16); 81 % до серогрупи С (n = 50/62); 98 % до серогрупи У (n = 45/46); 69 % до серогрупи W-135 (n = 27/39). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун - А/С/У/В-135 були такими: 48 % до серогрупи А (n = 10/21); 38 % до серогрупи С (n 19/50); 84% до серогрупи У (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<sup>®</sup> і Меномун - А/С/У/В-135 була однаковою для всіх чотирьох серогруп (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Порівняння утворення бактерицидних антитіл<sup>a</sup> до вакцини Менактра<sup>®</sup> і вакцини Меномун - А/С/У/В-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 <sup>®</sup>	Вакцина Меномун - А/С/У/В-135	Вакцина Менактра <sup>®</sup>	Вакцина Меномун - А/С/У/В-135
	N <sup>b</sup> = 423	N <sup>b</sup> = 423	N <sup>b</sup> = 1280	N <sup>b</sup> = 1098

Серогрупа			(95% ДІ) <sup>c</sup>		(95% ДІ) <sup>c</sup>		(95% ДІ) <sup>c</sup>		(95% ДІ) <sup>c</sup>
А	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів <sup>d</sup>	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)
С	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів <sup>d</sup>	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)
У	% з ≥ 4-кратним підвищенням рівня титрів <sup>d</sup>	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 <sup>d</sup>	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)

<sup>a</sup> Бактерицидний аналіз сироватки з комплементом кроляти (SBA-BR).

<sup>b</sup> N - кількість учасників, які мали принаймні один дійсний результат серологічного аналізу у день 0 і на день 28.

<sup>c</sup> 95 % ДІ для середніх геометричних значень титрів (СГТ) був розрахований на основі методу апроксимації нормальним розподілом.

<sup>d</sup> Вакцина Менактра<sup>®</sup> мала принаймні не меншу ефективність порівняно з вакциною Меномун - А/С/У/В-135. Принаймні не менша ефективність оцінювалася за відсотком учасників з 4-кратним або більше підвищенням титрів SBA-BR для *N. meningitidis* серогруп А, С, У 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<sup>®</sup> і Меномун - А/С/У/В-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра<sup>®</sup>, досягли таких показників сероконверсії: 100 % до серогрупи А (n = 81/81); 99 % до серогрупи С (n 153/155); 98 % до серогрупи У (n = 60/61); 98 % до серогрупи W-135 (n = 161/164). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун - А/С/У/В-135 були такими: 100 % до серогрупи А (n = 93/93); 99 % до серогрупи С (n 151/152); 100 % до серогрупи У (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 - А/С/У/В-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  $\geq$  4-кратного підвищення рівня титрів SBA-BR на день 28 після щеплення) були однаковими у групах застосування вакцини Менактра® і вакцини Меномун - А/С/У/В-135. Учасники, які отримували вакцину Менактра®, досягли таких показників сероконверсії: 100 % до серогрупи А (n 156/156); 99 % до серогрупи С (n 343/345); 91 % до серогрупи У (n = 253/279); 97 % до серогрупи В-135 (n = 360/373). Показники сероконверсії в групі реципієнтів вакцини Меномун - А/С/У/В-135 були такими: 99 % до серогрупи А (n 143/144); 98 % до серогрупи С (n 297/304); 97 % до серогрупи У (n = 221/228); 99 % до серогрупи В-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  $\geq$  1:8 становив 64,5 %, 44,2 %, 38,7 % і 68,5 % для серогруп А, С, У і В-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  $\geq$  4-кратного підвищення рівня титру SBA-H для серогруп А, С, У і В-135 відповідно. Відсоток учасників (n = 781), які досягли  $\geq$  4-кратного підвищення рівня титру SBA-H на день 28 після щеплення, становив 95,0 %, 95,3 %, 97,1 % і 96 % для серогруп А, С, У і В-135 відповідно. Відсоток учасників з титром SBA-H  $\geq$  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 серед 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  $\leq$  2) не були досягнуті для трьох з 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 отримували вакцини АДП-м і Менактра<sup>®</sup> одночасно (N = 509) або вакцину АДП-м і через місяць вакцину Менактра<sup>®</sup> (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 С, Y і W-135, був вищим у випадках, коли вакцину Менактра<sup>®</sup> вводили одночасно з вакциною АДП-м (86–96 %), ніж коли вакцину Менактра<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> одночасно (N = 469) або вакцину Тіфім Ві і через місяць вакцину Менактра<sup>®</sup> (N 476). Аналізи сироватки крові проводили приблизно через 28 днів після кожного відповідного щеплення. Відповідь антитіл на компоненти вакцин Менактра<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (та вакцини ІПВ) за 30 днів до введення вакцини ДАПТАЦЕЛ [група С]. При введенні вакцини Менактра<sup>®</sup> одночасно із вакциною ДАПТАЦЕЛ [група В] СГТ для SBA-H для менінгококових серогруп А, С і W-135 були принаймні не нижчими від тих, які спостерігалися після введення вакцини Менактра<sup>®</sup> (та вакцини ІПВ) [група С]. Для менінгокової 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<sup>®</sup> і ДАПТАЦЕЛ у порівнянні з рівнями, які спостерігалися після одночасного введення вакцин Менактра<sup>®</sup> 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  $\geq 1:8$ , наведено в таблиці 4.

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

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

<sup>a</sup> Бактерицидний аналіз сироватки з екзогенним джерелом комплементу людини (SBA-H).

<sup>b</sup> N - загальна кількість учасників дослідження у групі.

<sup>c</sup> 95 % ДІ для часток був розрахований на основі точного методу Клоппера-Пірсона, а також методу апроксимації нормальним розподілом для СГТ.

<sup>d</sup> 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 А, С, У і W-135 у осіб віком від 9 місяців до 55 років. Вакцина Менактра® не запобігає захворюванням, спричиненим *N. meningitidis* серогрупи В.

## ***Протипоказання.***

Тяжка алергічна реакція (наприклад анафілаксія) після попереднього введення дози вакцини, яка містила менінгококовий капсульний полісахарид, дифтерійний анатоксин або CRM<sub>197</sub> (білок-носії 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 шприцями у різні місця ін'єкцій.

### Імуносупресивна терапія

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

## ***Особливості застосування.***

### Синдром Гійена - Барре

Особи, яким раніше був встановлений діагноз синдрому Гійена - 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 ризику.

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 А, С, 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 травм 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 ризику.* 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 спостерігалось 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 стосовно 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 кожен 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<sub>197</sub>) виробництва компанії «Вайет 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, N 1056; контрольна група, N = 322) були включені у клінічних центрах в США і 22% у клінічному центрі в Чилі (вакцина Менактра<sup>®</sup>, N 200; контрольна група, N = 200).

*Особи віком від 2 до 55 років.*

Безпечність вакцини Менактра<sup>®</sup> оцінювалася під час восьми клінічних досліджень за участю 10 057 осіб у віці 2-55 років, які отримували щеплення вакциною Менактра<sup>®</sup>, і 5266 учасників, які отримували Меномун<sup>®</sup> - А/С/У/В-135, комбіновану вакцину менінгококову полісахаридну серогруп А, С, У і В-135. Будь-які істотні відмінності в демографічних характеристиках між групами вакцинації були відсутні. Із щеплених вакциною Менактра<sup>®</sup> 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 - А/С/У/В-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<sup>®</sup>, N = 1713; вакцина Меномун - А/С/У/В-135, N 1519); 11-18 років (вакцина Менактра, N = 2270; вакцина Меномун - А/С/У/В-135, N = 972); і 18-55 років (вакцина Менактра<sup>®</sup>, N = 1384; вакцина Меномун - А/С/У/В-135, N 1170) відповідно. З 3232 дітей у віці 2-10 років 68% учасників (вакцина Менактра<sup>®</sup>, N = 1164; вакцина Меномун - А/С/У/В-135, N 1031) були включені у клінічних центрах в США і 32 % учасників (вакцина Менактра<sup>®</sup>, N = 549; вакцина Меномун - А/С/У/В-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<sup>®</sup> вводили внутрішньом'язово, вакцину Меномун - А/С/У/В-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<sup>®</sup> через 4-6 років після попередньої дози. На момент введення бустерної дози медіана віку учасників становила 17,1 року.

*Оцінка профілю безпеки.*

За учасниками 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 учасниками 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 – А/С/У/В-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 – А/С/У/В-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 системні небажані реакції, 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

Реакція	Вакцина Менактра® у віці 9 місяців N <sup>d</sup> = 998-1002			Вакцина Менактра® ПКВ7 <sup>a</sup> КПКВ <sup>b</sup> НерА <sup>c</sup> у віці 12 місяців N <sup>d</sup> = 898-908			Вакцина ПКВ7 <sup>a</sup> КПКВ <sup>b</sup> НерА <sup>c</sup> у віці 12 місяців N <sup>d</sup> = 302-307		
	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 <sup>e</sup>									
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 <sup>f</sup>									
У місці введення вакцини Менактра <sup>®</sup>	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 <sup>f</sup>									
У місці введення вакцини Менактра <sup>®</sup>	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 <sup>g</sup>	56,8	23,1	2,9	62,1	25,7	3,7	64,8	28,7	4,2
Незвичайний плач <sup>h</sup>	33,3	8,3	2,0	40,0	11,5	2,4	39,4	10,1	0,7
Сонливість <sup>i</sup>	30,2	3,5	0,7	39,8	5,3	1,1	39,1	5,2	0,7
Втрата апетиту <sup>j</sup>	30,2	7,1	1,2	35,7	7,6	2,6	31,9	6,5	0,7
Блювання <sup>k</sup>	14,1	4,6	0,3	11,0	4,4	0,2	9,8	2,0	0,0
Підвищення температури тіла <sup>l</sup>	12,2	4,5	1,1	24,5	11,9	2,2	21,8	7,3	2,6

<sup>a</sup> ПКВ7 (Превнар<sup>®</sup>) - 7-валентна пневмококова кон'югована вакцина.

<sup>b</sup> КПКВ (ПроКвад<sup>®</sup>) - вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи жива.

<sup>c</sup> НерА (ВАКТА<sup>®</sup>) - вакцина для профілактики гепатиту А, інактивована.

<sup>d</sup> N - кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> Ступінь 2:  $\geq 1,0$  дюйма до  $< 2,0$  дюйма. Ступінь 3:  $\geq 2,0$  дюйма.

<sup>g</sup> Ступінь 2: дитина вимагає посиленої уваги. Ступінь 3: неможливо полегшити.

<sup>h</sup> Ступінь 2: від 1 до 3 годин. Ступінь 3:  $> 3$  годин.

<sup>i</sup> Ступінь 2: не цікавиться навколишнім оточенням або не прокидається для годування/прийому їжі. Ступінь 3: спить більшу частину часу або дитину складно розбудити.

<sup>j</sup> Ступінь 2: повністю пропускає 1 або 2 годування/прийоми їжі. Ступінь 3: відмовляється від  $\geq 3$  годувань/прийомів їжі або відмовляється від більшості годувань/прийомів їжі.

<sup>k</sup> Ступінь 2: від 2 до 5 епізодів за 24 години. Ступінь 3:  $\geq 6$  епізодів за 24 години або потреба в парентеральній гідратації.

<sup>l</sup> Ступінь 2: від  $> 38,5$  °C до  $\leq 39,5$  °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

Реакція	Вакцина Менактра <sup>®</sup> N <sup>a</sup> = 1156-1157			Вакцина Меномун - A/C/Y/W-135 N <sup>a</sup> = 1027		
	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
<b>Місцеві реакції / Реакції у місці ін'єкції</b>						
Біль <sup>b</sup>	45,0	4,9	0,3	26,1	2,5	0,0
Почервоніння <sup>c</sup>	21,8	4,6	3,9	7,9	0,5	0,0
Затвердіння <sup>c</sup>	18,9	3,4	1,4	4,2	0,6	0,0
Набряк <sup>c</sup>	17,4	3,9	1,9	2,8	0,3	0,0
<b>Системні реакції</b>						
Дратівливість <sup>d</sup>	12,4	3,0	0,3	12,2	2,6	0,6
Діарея <sup>e</sup>	11,1	2,1	0,2	11,8	2,5	0,3
Сонливість <sup>f</sup>	10,8	2,7	0,3	11,2	2,5	0,5
Відсутність апетиту <sup>g</sup>	8,2	1,7	0,4	8,7	1,3	0,8
Артралгія <sup>h</sup>	6,8	0,5	0,2	5,3	0,7	0,0
Підвищення температури тіла <sup>i</sup>	5,2	1,7	0,3	5,2	1,7	0,2
Висипання <sup>j</sup>	3,4	-	-	3,0	-	-
Бльовання <sup>k</sup>	3,0	0,7	0,3	2,7	0,7	0,6
Судоми <sup>j</sup>	0,0	-	-	0,0	-	-

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Ступінь 2: порушує звичайну активність, Ступінь 3: порушує функцію, дитина не бажає рухати рукою.

<sup>c</sup> Ступінь 2: 1,0-2,0 дюймів. Ступінь 3: > 2,0 дюймів.

<sup>d</sup> Ступінь 2: тривалістю 1-3 години. Ступінь 3: тривалістю > 3 годин.

<sup>e</sup> Ступінь 2: 3-4 епізоди. Ступінь 3:  $\geq$  5 епізодів.

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

<sup>g</sup> Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає  $\geq$  3 прийомів їжі.

<sup>h</sup> Ступінь 2: зменшення діапазону рухів через біль або дискомфорт. Ступінь 3: не може здійснювати рухи у великих суглобах через біль.

<sup>i</sup> Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: Ступінь 2: від 38,4 °C до 39,4 °C, Ступінь 3:  $\geq$  39,5 °C.

<sup>j</sup> Ці небажані явища, зареєстровані за результатами спрямованого опитування, відмічалися тільки як наявні або відсутні.

<sup>k</sup> Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3:  $\geq$  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<sup>®</sup>, ніж після щеплення вакциною Меномун – А/С/У/В-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

Реакція	Вакцина Менактра <sup>®</sup> N <sup>a</sup> = 2264 - 2265			Вакцина Меномун – А/С/У/В-135 N <sup>a</sup> = 970		
	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін'єкції						
Біль <sup>b</sup>	59,2 <sup>c</sup>	12,8 <sup>c</sup>	0,3	28,7	2,6	0,0
Затвердіння <sup>d</sup>	15,7 <sup>c</sup>	2,5 <sup>c</sup>	0,3	5,2	0,5	0,0
Почервоніння <sup>d</sup>	10,9 <sup>c</sup>	1,6 <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>	5,7	0,4	0,0

Набряк <sup>d</sup>	10,8 <sup>c</sup>	1,9 <sup>c</sup>	0,5 <sup>c</sup>	3,6	0,3	0,0
Системні реакції						
Головний біль <sup>e</sup>	35,6 <sup>c</sup>	9,6 <sup>c</sup>	1,1	29,3	6,5	0,4
Підвищена втомлюваність <sup>e</sup>	30,0 <sup>c</sup>	7,5	1,1 <sup>c</sup>	25,1	6,2	0,2
Загальне нездужання <sup>e</sup>	21,9 <sup>c</sup>	5,8 <sup>c</sup>	1,1	16,8	3,4	0,4
Артралгія <sup>e</sup>	17,4 <sup>c</sup>	3,6 <sup>c</sup>	0,4	10,2	2,1	0,1
Діарея <sup>f</sup>	12,0	1,6	0,3	10,2	1,3	0,0
Відсутність апетиту <sup>g</sup>	10,7 <sup>c</sup>	2,0	0,3	7,7	1,1	0,2
Озноб <sup>e</sup>	7,0 <sup>c</sup>	1,7 <sup>c</sup>	0,2	3,5	0,4	0,1
Підвищення температури тіла <sup>h</sup>	5,1 <sup>c</sup>	0,6	0,0	3,0	0,3	0,1
Блювання <sup>i</sup>	1,9	0,4	0,3	1,4	0,5	0,3
Висипання <sup>j</sup>	1,6	-	-	1,4	-	-
Судоми <sup>j</sup>	0,0	-	-	0,0	-	-

<sup>a</sup> N - кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

<sup>b</sup> Ступінь 2: порушує або обмежує звичайні рухи руки. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не може рухати рукою.

<sup>c</sup> Вказує на рівень значущості  $p < 0,05$ . Значення  $p$  розраховувалося для кожної категорії і ступеня тяжкості з використанням хі-квадрат тесту.

<sup>d</sup> Ступінь 2: 1,0-2,0 дюйма. Ступінь 3:  $> 2,0$  дюйма.

<sup>e</sup> Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: вимагає постільного режиму.

<sup>f</sup> Ступінь 2: 3-4 епізоди. Ступінь 3:  $\geq 5$  епізодів.

<sup>g</sup> Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає  $\geq 3$  прийомів їжі.

<sup>h</sup> Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: Ступінь 2: від 38,5 °C до 39,4 °C, Ступінь 3:  $\geq 39,5$  °C.

<sup>i</sup> Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3:  $\geq 3$  епізодів.

<sup>j</sup> 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 <sup>®</sup> N <sup>a</sup> = 1371			Вакцина Меномун - A/C/Y/W-135 N <sup>a</sup> = 1159		
Реакція	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3	Будь-яка	Ступінь 2	Ступінь 3
Місцеві реакції / Реакції у місці ін'єкції						

Біль <sup>b</sup>	53,9 <sup>c</sup>	11,3 <sup>c</sup>	0,2	48,1	3,3	0,1
Затвердіння <sup>d</sup>	17,1 <sup>c</sup>	3,4 <sup>c</sup>	0,7 <sup>c</sup>	11,0	1,0	0,0
Почервоніння <sup>d</sup>	14,4	2,9	1,1 <sup>c</sup>	16,0	1,9	0,1
Набряк <sup>d</sup>	12,6 <sup>c</sup>	2,3 <sup>c</sup>	0,9 <sup>c</sup>	7,6	0,7	0,0
Системні реакції						
Головний біль <sup>e</sup>	41,4	10,1	1,2	41,8	8,9	0,9
Підвищена втомлюваність <sup>e</sup>	34,7	8,3	0,9	32,3	6,6	0,4
Загальне нездужання <sup>e</sup>	23,6	6,6 <sup>c</sup>	1,1	22,3	4,7	0,9
Артралгія <sup>e</sup>	19,8 <sup>c</sup>	4,7 <sup>c</sup>	0,3	16,0	2,6	0,1
Діарея <sup>f</sup>	16,0	2,6	0,4	14,0	2,9	0,3
Відсутність апетиту <sup>g</sup>	11,8	2,3	0,4	9,9	1,6	0,4
Озноб <sup>e</sup>	9,7 <sup>c</sup>	2,1 <sup>c</sup>	0,6 <sup>c</sup>	5,6	1,0	0,0
Блювання <sup>h</sup>	2,3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Підвищення температури тіла <sup>i</sup>	1,5 <sup>c</sup>	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Висипання <sup>j</sup>	1,4	-	-	0,8	-	-
Судоми <sup>j</sup>	0,0	-	-	0,0	-	-

<sup>a</sup> N - кількість учасників, щодо яких були доступні дані.

<sup>b</sup> Ступінь 2: порушує або обмежує звичайні рухи руки. Ступінь 3: порушує функцію, дитина не може рухати рукою.

<sup>c</sup> Вказує на рівень значущості  $p < 0,05$ . Значення  $p$  розраховувалося для кожної категорії і ступеня тяжкості з використанням хі-квадрат тесту.

<sup>d</sup> Ступінь 2: 1,0-2,0 дюйма. Ступінь 3:  $> 2,0$  дюйма.

<sup>e</sup> Ступінь 2: порушує звичайну активність. Ступінь 3: вимагає постільного режиму.

<sup>f</sup> Ступінь 2: 3-4 епізоди. Ступінь 3:  $\geq 5$  епізодів.

<sup>g</sup> Ступінь 2: пропускає 2 прийоми їжі. Ступінь 3: пропускає  $\geq 3$  прийомів їжі.

<sup>h</sup> Ступінь 2: 2 епізоди. Ступінь 3:  $\geq 3$  епізодів.

<sup>i</sup> Температура, що відповідає результатам вимірювання у порожнині рота: Ступінь 2: від 39,0 °C до 39,9 °C, Ступінь 3:  $\geq 40,0$  °C.

<sup>j</sup> 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, зареєстрованими 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 проходили 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 НерА) у віці 12 місяців (N = 961). Інша група дітей отримувала дві або більше стандартні вакцини (вакцини КПКВ, ПКВ7 і НерА) (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 НерА 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 А]; одночасно із введенням вакцини ДАПТАЦЕЛ з подальшим введенням вакцини ІПВ через 30 днів [група В]; одночасно із введенням вакцини ІПВ з подальшим введенням вакцини ДАПТАЦЕЛ через 30 днів [група С]. 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 А, В і С 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 А, В і С відповідно. Підвищення температури тіла > 39,5 °С спостерігалася 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  $\geq 40,0$  °C виникало з частотою  $\leq 0,5$  % 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  $\geq 40,0$  °C і судоми не спостерігалися в жодній групі.

Дані післяреєстраційного спостереження.

На додаток до даних, зареєстрованих за результатами клінічних досліджень, нижче перераховані 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 повідомлялося у добровільному порядку в популяції пацієнтів невизначеного розміру, 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, свербіння, 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 з оцінки 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 відсутні дані, 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 підозрювані побічні реакції у період після реєстрації цього препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через державну систему повідомлень.

**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.

#### **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.

**Виробник.**

Санофі Пастер Інк.

Санофі-Авентіс Зрт.

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.**

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

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