

ІНСТРУКЦІЯ про застосування медичного імунобіологічного препарату Превенар[®] 13/Prevenar[®] 13

вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (тринадцятивалентна, адсорбована)

Загальна характеристика

міжнародна непатентована назва: pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed

основні властивості лікарської форми: гомогенна біла суспензія.

Якісний та кількісний склад

діючі речовини: одна доза (0,5 мл) містить:

Пневмококовий полісахарид серотипу 1*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 3*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 4*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 5*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 6A*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 6B*	4,4 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 7F*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 9V*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 14*	2,2 мкг
Пневмококовий олігосахарид серотипу 18C*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 19A*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 19F*	2,2 мкг
Пневмококовий полісахарид серотипу 23F*	2,2 мкг
CRM ₁₉₇ білок-носії	~32 мкг
*Кон'югований з білком-носієм CRM ₁₉₇ та адсорбований на алюмінію фосфаті (0,125 мг алюмінію).	

допоміжні речовини: алюмінію фосфат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій, полісорбат 80, бутандіова кислота.

Форма випуску

Суспензія для ін'єкцій.

Код АТС J07AL02. Пневмококовий полісахаридний очищений антиген кон'югований.

Імунологічні і біологічні властивості

Превенар® 13 містить 7 пневмококових капсульних полісахаридів, ідентичних тим, які входять до складу вакцини Превенар (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), а також 6 додаткових полісахаридів (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А). Усі вони кон'юговані з білком-носієм CRM₁₉₇.

Частота захворюваності

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років.

Базуючись на дослідженні серотипів, проведеного в Європі до виведення вакцини Превенар на ринок, Превенар® 13 охоплює 73–100% (залежно від країни) серотипів, які викликають інвазивне пневмококове захворювання (ІПЗ) у дітей віком до 5 років. У цій віковій групі серотипи 1, 3, 5, 6А, 7F та 19А спричиняють 15,6% — 59,7% інвазивних захворювань, залежно від країни, періоду дослідження та застосування препарату Превенар.

Гострий середній отит (ГСО) різної етіології є поширеним дитячим захворюванням. 60–70% епізодів ГСО можуть бути спричинені *S. pneumoniae*, одними з найпоширеніших збудників бактеріального ГСО в усьому світі.

Визначено, що Превенар® 13 охоплює більш ніж 90% серотипів, які викликають резистентні до антибіотиків ІПЗ.

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років

У дітей та підлітків віком від 6 до 17 років частота випадків пневмококової інфекції була низькою, однак, існує підвищений ризик захворюваності та смертності у осіб з фоновими супутніми захворюваннями.

Дорослі віком ≥ 18 років та особи літнього віку

Дорослі з супутніми основними захворюваннями знаходяться в групі ризику інвазивного пневмококового захворювання (ІПЗ). Крім того, частота виникнення ІПЗ в дорослих зростає, починаючи з 50 років. Згідно з даними спостереження після введення Превенару, але до введення препарату Превенар® 13 під час програм дитячої вакцинації пневмококові серотипи, що входять до складу вакцини Превенар® 13, можуть бути причиною щонайменше 50 — 76% (залежно від країни) випадків ІПЗ у осіб старше 50 років.

Найчастішими проявами ІПЗ в дорослих є бактеріємічна пневмонія (приблизно 80% випадків), бактеріємія без чіткого вогнища та менінгіт.

Особливі групи пацієнтів

Особи з анатомічною або функціональною аспленією, цукровим діабетом, бронхіальною астмою, хронічним серцево-судинним захворюванням, захворюванням легень, нирок або печінки мають підвищений ризик розвитку інвазивного пневмококового захворювання. Найвищий ризик мають особи з імуносупресією, наприклад викликаною злоякісними гематологічними захворюваннями або інфекцією ВІЛ.

Клінічні дослідження імуногенності Превенар® 13 у немовлят, дітей та підлітків

Захисну ефективність Превенар® 13 стосовно ІПЗ не вивчали. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) оцінка потенційної ефективності у немовлят та дітей стосовно ІПЗ базувалася на порівнянні імунної відповіді на сім спільних серотипів, що входять до складу вакцин Превенар® 13 та Превенар, ефективність яких було доведено. Також визначали імунну відповідь для 6 додаткових серотипів.

Імунні відповіді після первинного курсу вакцинації немовлят трьома дозами

У кількох європейських країнах та США були проведені клінічні дослідження із застосуванням декількох схем вакцинації, включаючи два рандомізовані дослідження еквівалентності (проведені у Німеччині із застосуванням первинних курсів за схемою 2–3–4 місяці [006] та у США із застосуванням первинних курсів за схемою 2–4–6 місяців [004]). У цих двох дослідженнях імунні відповіді на пневмококову вакцину порівнювали за низкою критеріїв еквівалентності, включаючи відсоток осіб з сироватковими рівнями серотип-специфічного антиполісахаридного IgG $\geq 0,35$ мкг/мл через 1 місяць після первинного курсу вакцинації, порівняння середніх геометричних концентрацій IgG методом ІФА (ELISA GMCs); крім того, порівнювали титри функціональних антитіл (OPA) між суб'єктами, які отримували Превенар® 13 та Превенар. Для шести додаткових серотипів ці величини порівнювали з найнижчою відповіддю серед усіх семи спільних серотипів у осіб, які отримували Превенар.

Порівняння еквівалентності імунної відповіді для дослідження 006, що базується на співвідношенні немовлят, у яких концентрації антиполісахаридного IgG досягли $\geq 0,35$ мкг/мл, представлені в Таблиці 1. Результати дослідження 004 були подібними. Еквівалентність Превенар® 13 (нижня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) для різниці (у відсотках) між групами пацієнтів, що відповіли на введення препарату, при 0,35 мкг/мл становила $> -10\%$) була доведена для всіх семи спільних серотипів, за виключенням серотипу 6В у дослідженні 006 та серотипів 6В та 9V у дослідженні 004. Для цих серотипів відхилення від допустимих меж було незначним. Всі сім спільних серотипів відповідали встановленим критеріям еквівалентності для IgG ELISA GMCs. Превенар® 13 призводив до утворення антитіл до 7 спільних серотипів у концентраціях співставних з такими, що зумовлені вакциною Превенар, хоча дещо нижчі за них. Клінічна значущість цих відмінностей невідома.

Еквівалентність за співвідношенням немовлят, у яких концентрації антитіл досягли $\geq 0,35$ мкг/мл та за результатами порівняння IgG ELISA GMC була встановлена для 6 додаткових серотипів у дослідженні 006 та для 5 з 6 серотипів, за винятком серотипу 3 у дослідженні 004. Для серотипу 3 відсоток осіб, які отримували Превенар® 13 та мали сироваткову концентрацію IgG $\geq 0,35$ мкг/мл, становив 98,2% у дослідженні 006 і 63,5% у дослідженні 004.

Таблиця 1

Порівняння співвідношення учасників дослідження, у яких концентрація пневмококового антиполісахаридного IgG досягла $\geq 0,35$ мкг/мл після введення 3 дози в межах курсу для немовлят — дослідження 006

Серотипи	Превенар® 13 % (N = 282–285)	7-валентний Превенар (N = 277–279)	%Різниця (95% ДІ)
Серотипи 7-валентної вакцини Превенар			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6В	77,5	87,1	9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18С	97,2	98,6	1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	0,8 (-6,0, 4,5)
Додаткові серотипи вакцини Превенар® 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6А	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19А	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
*Серотип вакцини Превенар з найнижчим відсотком відповіді — серотип 6В в дослідженні 006 (87,1%)			

Превенар® 13 зумовлював утворення функціональних антитіл до всіх 13 серотипів в дослідженнях 004 та 006. Для 7 спільних серотипів не було різниці між групами щодо співвідношення пацієнтів з титрами ОРА $\geq 1:8$. Через місяць після первинного курсу вакцинації препаратом Превенар® 13 $>96\%$ та $>90\%$ пацієнтів мали титр ОРА $\geq 1:8$ для кожного з семи спільних серотипів в дослідженнях 006 та 004 відповідно.

Через місяць після первинного курсу вакцинації Превенар® 13 зумовлював титри ОРА $\geq 1:8$ для всіх 6 додаткових серотипів у 91,4–100% вакцинованих пацієнтів в обох дослідженнях. Середні геометричні значення титрів ОРА для серотипів 1, 3 та 5 були нижчими за титри для кожного з решти додаткових серотипів; клінічна значущість цього спостереження для захисної ефективності невідома.

Імунні відповіді після первинного курсу вакцинації немовлят двома дозами

Імуногенність препарату після введення двох доз немовлятам була підтверджена у чотирьох дослідженнях. Відсоток немовлят, у яких концентрації IgG до пневмококового капсульного полісахариду досягли $\geq 0,35$ мкг/мл через місяць після введення другої дози, становив 79,6–98,5% для 11 з 13 серотипів вакцини. У всіх дослідженнях із застосуванням схеми 2-й, 4-й місяці відсоток немовлят, у яких було досягнуто порогової концентрації антитіл (0,35 мкг/мл) до серотипів 6В (27,9–57,3%) та 23F (55,8–68,1%), був меншим, ніж у дослідженні із застосуванням схеми 3-й і 5-й місяці, в якому отримано показники 58,4% для серотипу 6В та 68,6% для серотипу 23F. Після ревакцинації всі серотипи вакцини, включаючи 6В та 23F, зумовлювали імунну відповідь, яка відповідала ефективній первинній імунізації двома дозами. У дослідженні, яке

проводилось в Сполученому Королівстві, утворення функціональних антитіл (ОРА) було співставним для всіх серотипів, включаючи 6В та 23F, при застосуванні вакцин Превенар та Превенар[®] 13 після первинного курсу вакцинації у віці 2 та 4 місяці та після ревакцинації у віці 12 місяців. Серед пацієнтів, які отримували Превенар[®] 13, кількість осіб з титром ОРА $\geq 1:8$ становила щонайменш 87% після курсу вакцинації у ранньому віці та щонайменше 93% після ревакцинації. Середні геометричні значення титрів ОРА для серотипів 1, 3 та 5 були нижчими за титри для кожного з решти додаткових серотипів; клінічна значущість цього спостереження невідома.

Відповіді на ревакцинацію немовлят після первинних курсів двома та трьома дозами

Після ревакцинації концентрації антитіл до всіх 13 серотипів збільшувалися порівняно з рівнями, які спостерігалися до введення дози для ревакцинації. Після проведення ревакцинації концентрації антитіл для 12 серотипів були вищими, ніж після первинного курсу вакцинації у ранньому віці. Ці спостереження узгоджуються з результатами ефективної первинної імунізації (індукції імунологічної пам'яті). Імунна відповідь для серотипу 3 після ревакцинації не перевищувала рівні, що спостерігалися після курсу вакцинації у ранньому віці; клінічна значущість цього спостереження щодо індукції імунної пам'яті серотипу 3 невідома.

Утворення антитіл після ревакцинації для всіх 13 серотипів вакцини було співставним при первинній вакцинації як двома, так трьома дозами.

У дітей віком від 7 місяців до 5 років імунізація «навздогін», відповідно до віку, призводила до утворення антитіл IgG до капсульного полісахариду кожного з 13 серотипів у кількостях, які були принаймні співставними з тими, що спостерігалися після первинного курсу імунізації трьома дозами у немовлят.

Персистенція антитіл та імунологічна пам'ять оцінювались у дослідженні за участю здорових дітей, які отримували разову дозу вакцини Превенар[®] 13 щонайменше через 2 роки після попередньої імунізації або 4 дозами препарату Превенар, 3-дозовою серією Превенар для немовлят з наступним введенням вакцини Превенар[®] 13 у віці 12 місяців, або 4 дозами вакцини Превенар[®] 13.

Разова доза препарату Превенар[®] 13 у дітей віком приблизно 3,4 років, незалежно від попереднього вакцинаційного анамнезу Превенаром або вакциною Превенар[®] 13, індукувала потужну гуморальну відповідь до 7 спільних серотипів та 6 додаткових серотипів препарату Превенар[®] 13.

Дані епідеміологічного нагляду щодо розповсюдження пневмококової інфекції, отримані з початку виведення на ринок 7-валентної вакцини Превенар в 2000 році, не продемонстрували зниження імунітету, викликаного препаратом Превенар у ранньому дитинстві, з часом.

Недоношені немовлята

Безпека та імуногенність вакцини Превенар[®] 13, яка застосовувалась у віці 2, 3, 4 і 12 місяців, були оцінені приблизно в 100 недоношених немовлят (середній розрахунковий гестаційний вік (РГВ) — 31 тиждень; діапазон від 26 до 36 тижнів) порівняно з приблизно 100 доношеними немовлятами (середній РГВ — 39 тижнів; діапазон від 37 до 42 тижнів).

Імунну відповідь у недоношених і доношених немовлят порівнювали, використовуючи результати частини осіб, у яких через 1 місяць після курсу вакцинації було досягнуто концентрацію IgG-антитіл до пневмококових полісахаридів $\geq 0,35$ мкг/мл, тобто підхід, який використовувався для порівнянь імуногенності вакцин Превенар 13 до Превенар на підставі рекомендацій ВООЗ.

Через 1 місяць після курсу вакцинації концентрації IgG-антитіл до пневмококових полісахаридів $\geq 0,35$ мкг/мл було досягнуто в більш ніж 85% вакцинованих немовлят, за винятком серотипів 5 (71,7%), 6А (82,7%) і 6В (72,7%) у групі недоношених немовлят. Для цих трьох серотипів частина пацієнтів, які відповіли на вакцинацію, серед недоношених немовлят була значно меншою, ніж серед доношених немовлят. Приблизно через 1 місяць після введення переддошкільної дози відсоток осіб у кожній групі, у яких було досягнуто таку саму порогову концентрацію антитіл, становив $>97\%$, за винятком серотипу 3 (71% серед недоношених і 79% серед доношених немовлят). Невідомо, чи відбувається в недоношених немовлят індукція імунологічної пам'яті до всіх серотипів. У цілому в недоношених немовлят геометричні середні концентрації серотип-специфічних IgG були нижчими, ніж у доношених немовлят.

Після курсу вакцинації немовлят геометричні середні титри функціональних антитіл ОРА були схожими в недоношених немовлят порівняно з доношеними немовлятами, за винятком антитіл до серотипу 5, титр яких був нижчим у недоношених немовлят. Геометричні середні титри функціональних антитіл ОРА після введення переддошкільної дози відносно титрів після курсу вакцинації немовлят були схожими або нижчими для 4 серотипів (4, 14, 18С і 19F), і статистично значно вищими для 6 з 13 серотипів (1, 3, 5, 7F,

9V і 19A) у недоношених немовлят порівняно з 10 з 13 серотипів (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A і 23F) у доношених немовлят.

Діти (віком 12–59 місяців) повністю імунізовані вакциною Превенар (7-валентною)

Після введення разової дози препарату Превенар® 13 дітям (віком 12–59 місяців), які вважалися повністю імунізованими вакциною Превенар (7-валентною) (2 або 3 дозами первинної серії плюс бустер-ін'єкцією), частка пацієнтів, які досягли рівнів IgG у плазмі $\geq 0,35$ мкг/мл та титрів активності опсонінів (АО) $\geq 1:8$, становила щонайменше 90%. Однак, 3 (серотипи 1, 5 та 6A) з 6 додаткових серотипів продемонстрували нижчі значення середньгеометричної концентрації (СГК) IgG та АО середньгеометричного титру антитіл (СГТА) порівняно з дітьми, які отримали щонайменше одну попередню вакцинацію препаратом Превенар® 13. На сьогодні клінічна значущість нижчих СГК та СГТА невідома.

Невакциновані діти (віком 12–23 місяців)

Дослідження вакцини Превенар (7-валентної) у невакцинованих дітей (віком 12–23 місяців) показало, що для досягнення концентрації IgG у сироватці для серотипів 6B та 23F, подібної до тієї, що індукується 3-дозовою серією вакцини для немовлят необхідні 2 дози.

Діти та підлітки віком від 5 до 17 років

У відкритому дослідженні із залученням 592 здорових дітей та підлітків, включаючи хворих на бронхіальну астму (17,4%), які можуть мати схильність до пневмококової інфекції, при застосуванні вакцини Превенар® 13 було досягнуто імунної відповіді до всіх 13 серотипів. Разову дозу Превенар® 13 вводили дітям віком від 5 до 10 років, які попередньо були вакциновані щонайменше 1 дозою вакцини Превенар, а також дітям та підліткам віком від 10 до 17 років, які раніше ніколи не отримували пневмококову вакцину.

Як у дітей віком від 5 до 10 років, так і у дітей та підлітків віком від 10 до 17 років імунна відповідь на Превенар® 13 була не гіршою за імунну відповідь на Превенар для 7 спільних серотипів та на Превенар 13 для 6 додаткових серотипів порівняно з імунною відповіддю після четвертої дози у немовлят, вакцинованих на 2, 4, 6 та 12–15 місяцях життя, що вимірювалось за рівнями IgG у сироватці.

У дітей та підлітків віком від 10 до 17 років показники АО СГТА через 1 місяць після вакцинації не поступалися АО СГТА у дітей вікової групи від 5 до 10 років для 12 з 13 серотипів (за винятком серотипу 3).

Імунна відповідь після підшкірного введення

Підшкірний шлях введення вакцини Превенар® 13 був оцінений у непорівняльному дослідженні із залученням 185 здорових пацієнтів (немовлят та дітей) з Японії, які отримали 4 дози препарату у віці 2, 4, 6 та 12–15 місяців. Результати дослідження показали, що безпека та імуногенність вакцини при підшкірному застосуванні були загалом співставними з тими, що спостерігалась у дослідженнях при введенні вакцини внутрішньом'язово.

Європейське агентство з оцінки лікарських препаратів відклало обов'язок надання результатів досліджень з використанням вакцини Превенар® 13 за участю пацієнтів, що відносяться до однієї або більше підгруп пацієнтів дитячого віку з пневмококовими інфекціями.

Вплив на носоглоткове носійство

У дослідженні в рамках фармакологічного нагляду у Франції у дітей з гострим середнім отитом зміни в носоглотковому (НГ) носійстві пневмококових серотипів оцінювали після введення вакцин Превенар (7-валентної) та пізніше Превенар® 13. Превенар® 13 значно зменшував НГ носійство 6 додаткових серотипів (і серотипу 6C) разом та окремих серотипів 6C, 7F, 19A порівняно з Превенаром. Також спостерігалось зменшення носійства серотипу 3 (2,5% проти 1,1%; $p=0,1$). Носійства серотипів 1 та 5 не спостерігалось.

Вплив пневмококової кон'югованої вакцини на носоглоткове носійство досліджувався в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні на території Ізраїлю, в якому діти отримували або Превенар® 13, або Превенар (7-валентний) на 2, 4, 6 та 12 місяці життя. Превенар® 13 значно зменшував нещодавно встановлену НГ сприйнятливість 6 додаткових серотипів (та серотипу 6C) разом та окремих серотипів 1, 6A, 6C, 7F, 19A порівняно з препаратом Превенар. Зменшення не спостерігалось при застосуванні серотипу 3, а для серотипу 5 колонізація була дуже рідкою, щоб можна було оцінити вплив. Подібні рівні НГ сприйнятливості спостерігалися для 6 з 7 спільних серотипів в обох групах вакцинації, а для серотипу 19F спостерігалось значне зниження сприйнятливості.

Захисна ефективність 7-валентної вакцини Превенар у немовлят та дітей

Ефективність 7-валентної вакцини Превенар оцінювали в двох масштабних, рандомізованих, подвійно-сліпих дослідженнях з активним контролем — Northern California Kaiser Permanente (NCKP) та Finnish Otitis Media (FinOM). Всіх немовлят, що приймали участь у дослідженнях було рандомізовано в групи, які отримували Превенар або контрольну вакцину (NCKP, менінгококова вакцина серогрупи C кон'югована з CRM [MnCC]; FinOM, вакцина для профілактики гепатиту В) курсом з чотирьох доз, які вводили у віці 2, 4, 6 та 12–15-місяців. Результати оцінки ефективності, отримані в дослідженнях (відносно ІПЗ, пневмонії та ГСО), наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Резюме ефективності 7-валентної вакцини Превенар¹

Тест	N	ЕВ ²	95% ДІ
NCKP: ІПЗ, викликаний серотипом вакцини ³	30258	97%	85, 100
NCKP: клінічна пневмонія зі змінами на рентгенограмі грудної клітини	23746	35%	4, 56
NCKP: ГСО ⁴	23746		
Загальна кількість епізодів			
Рецидивуючий ГСО (3 епізоди протягом 6 місяців або 4 епізоди протягом 1 року)		7%	4, 10
Рецидивуючий ГСО (5 епізодів протягом 6 місяців або 6 епізодів протягом 1 року)		9%	3, 15
Встановлення тимпаностомічної трубки		23%	7, 36
FinOM: ГСО	1662		
Загальна кількість епізодів		20%	2, 35
ГСО, викликаний усіма типами пневмококів			
ГСО, викликаний серотипом вакцини			

¹ Згідно з протоколом

² Ефективність вакцини

³ Жовтень 1995 р. — 20 квітня 1999 р.; ⁴ Жовтень 1995 р. — 30 квітня 1998 р.

Ефективність Превенар (7-валентного)

Ефективність (прямий та непрямий ефект) 7-валентної вакцини Превенар щодо пневмококового захворювання оцінювали у програмах первинних курсів імунізації немовлят трьома та двома дозами, після кожного з яких проводили ревакцинацію (таблиця 3). Після широкого застосування вакцини Превенар частота випадків виникнення ІПЗ послідовно та суттєво знизилася. В деяких країнах повідомлялося про збільшення частоти випадків ІПЗ, спричиненого серотипами, що не входять до складу вакцини Превенар, такими як 1, 7F та 19A.

Епідеміологічний нагляд щодо Превенар® 13 продовжується, і при оновленні даних за результатами нагляду в різних країнах інформація в цій таблиці може змінитися.

За оцінками, проведеними із застосуванням скринінгового методу, серотип-специфічна результативність курсу імунізації двома дозами, які вводили дітям віком до 1 року у Сполученому Королівстві, становила 66% (-29, 91%) та 100% (25, 100%) для серотипів 6B та 23F відповідно.

Таблиця 3

Резюме ефективності 7-валентної вакцини Превенар щодо ІПЗ

Країна (рік виведення на ринок)	Рекомендована схема	Зменшення захворюваності, %	95% ДІ
Сполучене Королівство (Англія та Уельс) ¹ (2006)	2, 4 + 13 місяців	Серотипи вакцини: дві дози у віці до 1 року: 85%	49, 95%
США (2000) Діти < 5 ² Особі ≥ 65 ³	2, 4, 6 + 12–15 місяців	Серотипи вакцини: 98% Всі серотипи: 77% Серотипи вакцини: 76% Всі серотипи: 38%	97, 99% 73, 79% Дані відсутні Дані відсутні
Канада (Квебек) ⁴	2, 4 + 12 місяців	Всі серотипи: 73%	Дані відсутні

(2004)		Серотипи вакцини: відсутні Курс у немовлят двома дозами: 99% Завершена схема: 100%	92, 100% 82, 100%
¹ Діти < 2 років. Ефективність вакцини розрахована за станом на червень 2008 р. (метод Broome) ² Дані 2005 р. ³ Дані 2004 р. ⁴ Діти < 5 років. Січень 2005 р. — грудень 2007 р. Повні дані про результативність звичайної схеми 2+1 наразі відсутні.			

Також після введення вакцини у національну програму імунізації була встановлена ефективність застосування Превенар за схемою 3+1 відносно ГСО та пневмонії. При ретроспективній оцінці великої страхової бази даних США частота візитів з приводу ГСО знизилася на 42,7% (95% ДІ, 42,4 — 43,1%), а кількість рецептів, виписаних дітям молодше 2 років з приводу ГСО, — на 41,9%, порівняно з вихідними даними до видачі ліцензії на препарат (2004 проти 1997–99 рр.). У подібному аналізі кількість госпіталізацій та амбулаторних візитів з приводу пневмонії (будь-якого генезу) знизилася на 52,4% та 41,1%, відповідно. Для випадків, ідентифікованих як пневмококова пневмонія, зниження числа госпіталізацій та амбулаторних візитів для дітей молодше 2 років становило 57,6% та 46,9%, відповідно. Хоча аналіз, що базується на спостереженні, не дає можливості встановити безпосередній причинно-наслідковий зв'язок, ці результати свідчать, що Превенар відіграє важливу роль у зниженні навантаження захворювання слизових оболонок (ГСО та пневмонія) у цільовій популяції.

Дослідження імуногенності за участю дорослих віком ≥ 18 років та осіб літнього віку

У дорослих осіб поріг антитіл для серотип-специфічних пневмококових полісахаридних IgG, що зв'язаний з концентрацією антитіл та асоціюється із досягненням захисту не був визначений. У всіх основних клінічних дослідженнях для оцінки потенційної ефективності проти інвазивних пневмококових інфекцій та пневмонії використовували серотип-специфічні опсоно-фагоцитарні реакції (ОФР). Через місяць після кожної вакцинації визначали титри ОФР та проводили розрахунок геометричних середніх титрів (ГСТ) ОФР. Титри ОФР відображаються як зворотне значення найбільшого розведення сироватки, яке б знижувало виживаність пневмококів щонайменше на 50%.

Базові дослідження вакцини Превенар[®] 13 були побудовані таким чином, щоб показати, що через один місяць після вакцинації функціональна імунна відповідь ОФР для 13 серотипів не поступається, а для деяких серотипів перевищує імунну відповідь на 12 серотипів, спільних з ліцензованою 23-валентною полісахаридною пневмококовою вакциною (серотипи 1, 3, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F). Імунна відповідь на унікальний для вакцини Превенар[®] 13 серотип 6А оцінювали шляхом демонстрації 4-кратного зростання специфічного титру ОФР порівняно з рівнем до імунізації.

У Європі та США було проведено п'ять клінічних досліджень з метою оцінки імуногенності вакцини Превенар[®] 13 у різних вікових груп (в діапазоні 18 — 95 років). На сьогоднішній день клінічні дослідження вакцини Превенар[®] 13 забезпечують дані щодо імуногенності у дорослих осіб віком від 18 років, у тому числі віком 65 років та старших, які раніше (за 5 років до включення у дослідження) проходили вакцинацію однією чи декількома дозами 23-валентної полісахаридної вакцини. У кожне дослідження були включені: здорові особи, імунокомпетентні особи зі стабільними основними захворюваннями, які обумовлюють схильність до пневмококової інфекції (напр., хронічні захворювання серцево-судинної системи, хронічні захворювання дихальної системи, включаючи астму, розлади функції нирок, цукровий діабет та хронічні захворювання печінки, включаючи алкогольне ураження печінки), а також особи з факторами ризику (паління та зловживання алкоголем).

Безпечність та імуногенність вакцини Превенар[®] 13 було доведено у осіб віком 18 років та старше, включаючи осіб, які раніше були вакциновані пневмококовою полісахаридною вакциною.

Дорослі, які раніше не були вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною

У прямому порівняльному дослідженні, яке було проведене із залученням осіб віком 60–64 роки, учасники отримували разові дози вакцини Превенар[®] 13 або 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини. У тому ж дослідженні інші групи дорослих віком 50–59 років та дорослих віком 18–49 років отримували разову дозу вакцини Превенар[®] 13.

Порівняння значень ГСТ ОФР (через 1 місяць після вакцинації) у 60–64-річних учасників, які отримували разову дозу Превенар[®] 13 або 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, та у 50–59-річних учасників, які отримували разову дозу вакцини Превенар[®] 13, наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

ГСТ ОФР у дорослих учасників віком 60–64 роки, що отримували Превенар®13 або 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину (PPSV23) та у дорослих осіб віком 50–59 років, які отримували Превенар® 13^{а, б, в}

	Превенар®13 50–59 років, N=350–384	Превенар®13 60–64 роки, N=359–404	PPSV23 60–64 роки, N=367–402	Превенар® 13: 50–59 років порівняно з 60–64 роки		Превенар® 13 порівняно з PPSV23, 60–64 років	
Серо-тип	ГСТ	ГСТ	ГСТ	Співвідношення ГС	(95% ДІ)	Співвідношення ГС	(95% ДІ)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)
^а Неменша ефективність встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГСТ більше 0,5.							
^б Статистично достовірна більш виражена відповідь встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГСТ більше 1.							
^в Для серотипу 6A [†] , унікального для вакцини Превенар®13, статистично достовірна більш виражена відповідь встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГСТ більше 2.							

У дорослих віком 60–64 роки ГСТ ОФР для вакцини Превенар® 13 були не менше, ніж ГСТ ОФР, отримані для 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (для 12 серотипів, що входили до складу обох вакцин). Для 9 серотипів титри ОФР були статистично достовірно більш високими у осіб, які отримували вакцину Превенар® 13.

У дорослих віком 50–59 років ГСТ ОФР для всіх 13 серотипів вакцини Превенар® 13 були не меншими, ніж рівні імунної відповіді на Превенар® 13 у осіб віком 60–64 роки. Для 9 серотипів імунна відповідь залежала від віку та була статистично достовірно більш вираженою у осіб 50–59 років, ніж у осіб 60–64 років.

У всіх дорослих осіб віком ³ 50 років, які отримали разову дозу вакцини Превенар® 13, титри ОФР для серотипу 6A були значно вищими, ніж у осіб віком ³ 60 років, які отримали разову дозу 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини.

Через рік після вакцинації препаратом Превенар® 13 титри ОФР знизились порівняно з рівнями, визначеними через місяць після вакцинації. Водночас, титри ОФР для всіх серотипів залишались вищими, ніж на вихідному рівні:

	ГСТ ОФР на вихідному рівні	ГСТ ОФР через 1 рік після вакцинації Превенар® 13
Дорослі віком 50–59 років, які раніше не були вакциновані 23-валентною пневмококово полісахаридною вакциною	5 — 45	20 — 1234
Дорослі віком 60–64 років, що раніше не були вакциновані 23-валентною пневмококово полісахаридною вакциною	5 — 37	19 — 733

У таблиці 5 наведено геометричні середні титри функціональних антитіл ОРА через 1 місяць після застосування разової дози вакцини Превенар 13 в осіб віком 18–49 років порівняно з особами віком 60–64 років.

Таблиця 5

Геометричні середні титри функціональних антитіл ОРА в осіб у віці 18–49 років і 60–64 роки після вакцинації препаратом Превенар® 13^{а,б}

	18–49 років N=836–866	60–64 роки N=359–404	18–49 років відносно до віку 60–64 роки	
Серотип	Геометричний середній титр ^б	Геометричний середній титр ^б	ГС співвідношення	(95-% ДІ ^в)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^а Не менша ефективність визначалася як нижня межа 2-бічного 95-% ДІ для геометричного середнього співвідношення; більша за 0,5. ^б Статистично значно більша відповідь визначалася як нижня межа 2-бічного 95-% ДІ для геометричного середнього співвідношення; більша за 1. ^в Довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення — це зворотні перетворення довірчого інтервалу на підставі розподілення t-критерію Стьюдента для середньої різниці логарифмів показників.

У дорослих віком 18–49 років геометричні середні титри функціональних антитіл ОРА до усіх 13 серотипів, які охоплюються вакциною Превенар® 13, були не менш ефективними, ніж відповіді на вакцинацію препаратом Превенар® 13 дорослих віком 60–64 роки.

Через 1 рік після вакцинації препаратом Превенар® 13 титри функціональних антитіл ОРА знижувалися порівняно з титрами через 1 місяць після вакцинації, проте титри функціональних антитіл ОРА до всіх серотипів залишалися вищими за вихідні рівні.

	Вихідний геометричний середній титр функціональних антитіл ОРА	Геометричний середній титр функціональних антитіл ОРА через 1 рік після вакцинації препаратом Превенар® 13
Дорослі у віці 18–49 років, які раніше не отримували 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину	Від 5 до 186	Від 23 до 2948

Дорослі, які раніше були вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною

Порівняння імунної відповіді на введення Превенар® 13 та 23-валентної полісахаридної вакцини проводили у прямому порівняльному дослідженні за участю осіб віком від 70 років і старше, які щонайменше за 5 років до вакцинації у дослідженні отримували разову дозу пневмококової полісахаридної вакцини.

Порівняння значень ГСТ ОФР (через 1 місяць після вакцинації) у раніше вакцинованих пневмококовою полісахаридною вакциною учасників віком старше 70 років, які отримали разову дозу вакцини Превенар® 13 або 23-валентної полісахаридної вакцини, наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

ГСТ ОФР у дорослих учасників віком старше 70 років раніше вакцинованих пневмококовою полісахаридною вакциною, які отримували разову дозу Превенар® 13 або 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) ^{а, б, в}

	Превенар® 13 N=400–426	PPSV23 N=395–445	Співвідношення ГСТ ОФР Превенару та PPSV23	
Серотип	ГСТ ОФР	ГСТ ОФР	ГС співвідношення	(95% ДІ)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)
^а Неменша ефективність встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГСТ більше 0,5.				
^б Статистично достовірна більш виражена відповідь встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГСТ більше 1.				
^в Для серотипу 6A [†] , унікального для вакцини Превенар® 13, статистично достовірна більш виражена відповідь встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для ГС співвідношення більше 2.				

У дорослих осіб вакцинованих пневмококовою полісахаридною вакциною щонайменше за 5 років до початку клінічного дослідження ГСТ ОФР для вакцини Превенар® 13 були не меншими, ніж відповідні показники для 12 спільних серотипів 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини. Більш того, у цьому дослідженні для 10 з 12 спільних серотипів було показано статистично достовірно більші рівні ГСТ ОФР. Після вакцинації препаратом Превенар® 13 імунна відповідь на серотип 6A була статистично достовірно більш вираженою, ніж після вакцинації 23-валентною полісахаридною вакциною.

У осіб віком 70 років та старших, які раніше були вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною щонайменше за 5 років до початку дослідження, через рік після вакцинації препаратом Превенар® 13 титри ОФР знизились порівняно з рівнями, отриманими через місяць після вакцинації. Водночас, титри ОФР для всіх серотипів залишались вищими, ніж на вихідному рівні:

Таблиця 4

Пацієнти	ГСТ ОФР на вихідному рівні	ГСТ ОФР через 1 рік після вакцинації Превенар® 13
Дорослі віком від 70 років, які були вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною щонайменше 5 років тому	9 – 122	18 – 381

Імунна відповідь в особливих групах пацієнтів

Особи з описаними нижче станами мають підвищений ризик розвитку пневмококового захворювання.

Діти та підлітки з серповидно-клітинною анемією

У Франції, Італії, Великобританії, США, Лівані, Єгипті та Саудівській Аравії було проведено відкрите одногрупове дослідження двох доз вакцини Превенар® 13, які вводилися з інтервалом у 6 місяців. У нього залучили 158 дітей і підлітків віком від ≥ 6 до < 18 років із серповидно-клітинною анемією, які були раніше вакциновані однією або більшою кількістю доз 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини щонайменше за 6 місяців до включення в дослідження. Після першої вакцинації препаратом Превенар® 13 рівні антитіл, які вимірювалися за геометричними середніми концентраціями IgG і геометричними середніми титрами функціональних антитіл ОРА, були статистично значно вищими за рівні, які спостерігалися до вакцинації. Після введення другої дози імунна відповідь була порівнянною з отриманою після введення першої дози.

Додаткова інформація з імуногенності вакцини Превенар (7-валентної): діти з серповидно-клітинною анемією

Імуногенність вакцини Превенар досліджували в рамках відкритого багатоцентрового дослідження за участю 49 немовлят із серповидно-клітинною анемією. Дітей було вакциновано препаратом Превенар (3 дози з інтервалами в 1 місяць, починаючи з віку 2 місяці). 46 із цих дітей також отримали вакцинацію 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною у віці 15–18 місяців. Після первинної імунізації в 95,6% дітей рівні антитіл становили принаймні 0,35 мкг/мл для всіх 7 серотипів, які охоплюються вакциною Превенар. Після вакцинації полісахаридною вакциною спостерігалася значне підвищення концентрацій антитіл проти цих 7 серотипів, що свідчить про утворення міцної імунологічної пам'яті.

ВІЛ-інфіковані дорослі

ВІЛ-інфіковані дорослі віком ≥ 18 років (кількість CD4 клітин ≥ 200 кл./мкл, вірусне навантаження $< 50\,000$ копій/мл, без активного СНІД-асоційованого захворювання), які були раніше вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною принаймні за 6 місяців до включення в дослідження, отримували 3 дози вакцини Превенар® 13 на час включення та через 6 і 12 місяців після отримання першої дози вакцини Превенар® 13. Імунну відповідь оцінювали у 231–255 доступних для оцінки осіб приблизно через 1 місяць після отримання кожної дози вакцини Превенар® 13. Після отримання першої дози препарату Превенар® 13 рівні антитіл, які вимірювалися за геометричними середніми концентраціями IgG і геометричними середніми титрами функціональних антитіл ОРА, були статистично значно вищими за рівні, які спостерігалися до вакцинації. Після введення другої та третьої дози вакцини Превенар® 13 імунна відповідь була порівнянною або вищою за відповідь після введення першої дози. У рамках цього дослідження 162 пацієнта отримали одну попередню дозу 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, 143 пацієнта отримали 2 попередні дози, і 26 пацієнтів отримали більш ніж 2 попередні дози 23-валентної полісахаридної вакцини. У пацієнтів, які отримали дві або більше попередніх доз 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, спостерігалася схожа імунна відповідь порівняно з пацієнтами, які отримали одну попередню дозу.

Показання для застосування

Активна імунізація для попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у немовлят, дітей та підлітків віком від 6 тижнів до 17 років.

Активна імунізація для попередження інвазивних захворювань, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дорослих ≥ 18 років та осіб літнього віку.

Для отримання інформації щодо захисту проти специфічних пневмококових серотипів див. розділи «Особливості застосування», «Імунологічні та біологічні властивості».

Застосування вакцини Превенар® 13 має базуватись на основі офіційних рекомендацій із урахуванням ризику інвазивних захворювань у різних вікових групах та супутніх основних захворювань, а також варіабельності епідеміології серотипів у різних географічних зонах.

Спосіб застосування і дози

Вакцину слід вводити внутрішньом'язово. Препарат бажано вводити у наступні ділянки: передньолатеральна поверхня стегна (латеральний широкий м'яз стегна) у немовлят або дельтовидний м'яз плеча у дітей та дорослих.

Схема імунізації:

Схема імунізації вакциною Превенар® 13 має базуватися на офіційних рекомендаціях.

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років

Немовлятам, які отримали першу дозу Превенар® 13, рекомендовано закінчити курс вакцинації препаратом Превенар® 13.

Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців

Первинна вакцинація трьома дозами

Рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз по 0,5 мл кожна. Первинна вакцинація у немовлят складається з трьох доз. Першу дозу звичайно вводять у віці 2 місяці. Інтервал між дозами становить не менше 1 місяця. Першу дозу можна вводити у віці не менше 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 11–15 місяців.

Первинна вакцинація двома дозами

Альтернативно, коли Превенар® 13 призначають в межах стандартної програми імунізації немовлят, можна застосовувати курс, що складається з трьох доз, по 0,5 мл кожна. Першу дозу можна вводити, починаючи з 2-місячного віку, другу — через 2 місяці. Третю дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 11–15 місяців (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Недоношені немовлята (гестаційний вік <37 тижнів)

Для недоношених немовлят рекомендується проводити курс імунізації, що складається з чотирьох доз по 0,5 мл. Курс первинної імунізації складається з трьох доз: першу дозу застосовують у віці 2 місяці, а подальші з інтервалом принаймні 1 місяць між дозами. Першу дозу дозволяється застосовувати, починаючи з віку шість тижнів. Четверту дозу (бустер-ін'єкцію) рекомендується застосовувати у віці від 11 до 15 місяців (див. розділи «Імунологічні та біологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Немовлята та діти віком старше 7 місяців, які не проходили вакцинацію

Немовлята віком 7–11 місяців

Дві дози, по 0,5 мл кожна, з інтервалом між дозами не менше 1 місяця. Третю дозу рекомендується вводити на другому році життя.

Діти віком 12–23 місяці

Дві дози, по 0,5 мл кожна, з інтервалом між дозами не менше 2 місяців (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Діти та підлітки віком 2 — 17 років

Одна доза — 0,5 мл.

Немовлята та діти, які попередньо були вакциновані препаратом Превенар (7-валентним) (*Streptococcus pneumoniae* серотипи 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F та 23F).

Превенар® 13 містить ті ж самі 7 серотипів пневмококових полісахаридів, кон'югованих з тим самим білком-носієм CRM₁₉₇, що входять до складу препарату Превенар.

Немовлят та дітей, імунізацію яких було розпочато вакциною Превенар можна перевести на Превенар® 13 на будь-якому етапі імунізації.

Діти молодшого віку (12–59 місяців) повністю імунізовані препаратом Превенар (7-валентним)

Дітям молодшого віку, які вважаються повністю імунізованими вакциною Превенар (7-валентною), слід ввести одну дозу 0,5 мл вакцини Превенар® 13, щоб індукувати імунну відповідь на 6 додаткових серотипів. Цю дозу препарату Превенар® 13 слід ввести щонайменше через 8 тижнів після останньої дози вакцини Превенар (7-валентної) (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Діти віком 5–17 років

Дітям віком від 5 до 17 років можна вводити одну дозу вакцини Превенар® 13, якщо вони раніше були вакциновані однією або більшою кількістю доз препарату Превенар. Цю дозу вакцини Превенар® 13 слід ввести щонайменше через 8 тижнів після останньої дози вакцини Превенар (7-валентної) (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Дорослі віком ≥ 18 років та особи літнього віку

Одна разова доза.

Необхідність ревакцинації наступною дозою вакцини Превенар® 13 встановлено не було.

Якщо використання 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини вважається доцільним, слід спершу вводити Превенар® 13 незалежно від стану вакцинації іншими пневмоковими вакцинами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Імунологічні і біологічні властивості»).

Особливі групи пацієнтів

Особам з основними захворюваннями, через які вони мають схильність до інвазивного пневмококового захворювання (наприклад, з серповидно-клітинною анемією або ВІЛ-інфекцією), включаючи тих, які були раніше вакциновані однією або більше дозами 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, можна застосовувати принаймні одну дозу вакцини Превенар® 13 (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Побічні реакції

Аналіз постмаркетингових звітів дозволяє припустити можливість підвищеного ризику виникнення судом (які супроводжувалися підвищення температури або ні), а також гіпотонічного-гіпореспонсивного епізоду в групах, де застосовувалась вакцина Превенар 13 разом із вакциною Інфанрікс Гекса, порівняно до груп, де застосовувалась тільки вакцина Превенар® 13.

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях або протягом постмаркетингового періоду застосування вакцини, наведені нижче за класами систем органів у порядку зниження частоти та тяжкості. Частоту визначають за наступними категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (неможливо встановити, виходячи з наявної інформації).

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років

Безпечність вакцини оцінювали у контрольованих клінічних дослідженнях із залученням 4429 здорових немовлят віком від 6 тижнів на момент першої вакцинації та 11–16 місяців на момент ревакцинації. Протягом дослідження було застосовано 14267 доз препарату Превенар® 13. В усіх дослідженнях за участю немовлят Превенар® 13 застосовували одночасно зі звичайними педіатричними вакцинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Також оцінювали безпеку застосування вакцини у 354 дітей (віком від 7 місяців до 5 років), які раніше не були вакциновані.

До найбільш розповсюджених побічних проявів у немовлят та дітей віком від 6 тижнів та 5 років належать реакції у місці введення, підвищення температури, дратівливість, зниження апетиту та підвищена сонливість і/або погіршення сну.

У клінічному дослідженні у немовлят, вакцинованих на 2, 3, та 4 місяці життя, повідомлялося про більшу частоту випадків підвищення температури $\geq 38^{\circ}\text{C}$ серед немовлят, яким вводили Превенар (7-валентний) одночасно з Інфанриксом гекса (від 28,3% до 42,3%), ніж у немовлят, які отримували тільки Інфанрикс гекса (від 15,6% до 23,1%). Після ін'єкції бустер-дозу у віці від 12 до 15 місяців частота випадків підвищення температури $\geq 38^{\circ}\text{C}$ становила 50,0% немовлят, які отримували одночасно Превенар (7-валентний) та Інфанрикс гекса, порівняно з 33,6% немовлят, які отримували тільки Інфанрикс гекса. Ці реакції були переважно помірними (39°C або менше) та тимчасовими.

Повідомлялося про підвищення частоти виникнення побічних реакцій у місці введення вакцини у дітей старше 12 місяців порівняно з частотою виникнення, яка спостерігалась у немовлят під час первинного курсу введення Превенар[®] 13.

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях

В клінічних дослідженнях профіль безпеки вакцини Превенар[®] 13 був подібним до вакцини Превенар. Нижчезазначена частота ґрунтується на побічних реакціях визначених у клінічних дослідженнях Превенар[®] 13.

Розлади з боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, включаючи набряк обличчя, задишка, бронхоспазм.

Розлади з боку нервової системи:

нечасто: судоми (включаючи фебрильні судоми);

рідко: гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод.

Розлади з боку травної системи:

дуже часто: знижений апетит;

часто: блювання; діарея.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини:

часто: висип;

нечасто: кропивниця або висип, подібний до кропивниці.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

дуже часто: підвищення температури, роздратованість, будь-яке почервоніння у місці введення, затвердіння/набряк або біль/болючість, сонливість, порушення сну. Почервоніння місця введення або затвердіння/ припухлість розміром 2,5 см — 7,0 см (після ревакцинації та у дітей старшого віку (2–5 років));

часто: підвищення температури тіла $> 39^{\circ}\text{C}$, обмеження рухів у місці введення (через виникнення болю), почервоніння у місці введення або набряк /затвердіння розміром 2,5 см — 7,0 см (після курсу вакцинації у ранньому віці);

нечасто: почервоніння у місці введення, припухлість /затвердіння розміром $> 7,0$ см, плач.

Побічні реакції, зафіксовані під час постреєстраційного застосування вакцини Превенар[®] 13

Хоча наступні побічні реакції на лікарський препарат не спостерігалися під час клінічних досліджень Превенар[®] 13 у немовлят та дітей, наступні явища вважаються небажаними реакціями на лікарський препарат Превенар[®] 13, оскільки вони були зареєстровані протягом післяреєстраційного застосування препарату. Оскільки ці реакції були отримані зі спонтанними звітами, їх частоту не можна було визначити, а отже вона вважалася невідомою.

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи:

лімфаденопатія, що локалізується в області місця введення ін'єкції.

Розлади з боку імунної системи:

анафілактична/анафілактоїдна реакція, включаючи шок, ангіоневротичний набряк;

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини:

багатоформна еритема.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

почервоніння, запалення, свербіж у місці введення; почервоніння обличчя.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів: апное у глибоко недоношених дітей (≤ 28 тижнів вагітності) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти та підлітки віком від 6 до 17 років

Безпечність препарату оцінювали у 592 дітей (294 дітей віком від 5 до 10 років, попередньо імунізованих щонайменше однієї дозою Превенару та 298 дітей віком від 10 до 17 років, які не отримували пневмококової вакцини).

Найпоширенішими побічними реакціями у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років були:

Розлади з боку нервової системи:

часто: головні болі.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто: знижений апетит;

часто: блювання, діарея.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: висипання, кропив'янка або висипання, подібні до кропив'янки.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

дуже часто: дратівливість; еритема у будь-якому місці введення вакцини;

ущільнення/припухлість або біль/болісність; сонливість; погана якість сну; болісність у місці ін'єкції вакцини (в тому числі порушення руху);

часто: підвищення температури.

Інші побічні реакції, які попередньо спостерігалися у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5 років, можуть також бути застосовними до цієї вікової групи, але не спостерігалися у цьому дослідженні, можливо через невеликий розмір вибірки.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Діти та підлітки з серповидно-клітинною анемією мають схожу частоту розвитку небажаних реакцій, за винятком головного болю, блювання, діареї, підвищення температури, втомлюваності, артралгії та міальгії, що спостерігаються дуже часто.

Дорослі віком ≥ 18 років і особи літнього віку

Оцінку безпеки проводили у 6 клінічних дослідженнях за участю 7097 дорослих віком від 18 до 95 років. Превенар[®] 13 вводили 5667 дорослим учасникам, з яких 2616 (46,2%) мали вік від 50 до 64 років, а 3051 (53,8%) належали до вікової групи 65 років та старше. 1916 пацієнтів із загального числа осіб, що отримували Превенар[®] 13, раніше (щонайменше за 3 роки до щеплення у дослідженні) були вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною, а 3751 пацієнт не проходив раніше вакцинацію 23-валентною полісахаридною вакциною. Одне з шістьох досліджень включало групу дорослих (n=899) віком від 18 до 49 років, які отримували Превенар[®] 13 і які раніше не отримували 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину.

Спостерігалася тенденція до зниження з віком частоти розвитку небажаних реакцій. Незалежно від того, чи мала місце попередня вакцинація, у осіб віком 65 років та старше спостерігали меншу кількість небажаних реакцій, ніж у більш молодих осіб, при цьому в цілому побічні реакції спостерігаються найчастіше в наймолодших дорослих віком від 18 до 29 років.

Загалом категорії частоти розвитку небажаних реакцій були схожими в усіх вікових групах, за винятком блювання (спостерігалось дуже часто ($^3/10$) у дорослих віком від 18 до 49 років і часто (від $^3/100$ до $<1/10$) в усіх інших вікових групах) і підвищення температури (спостерігалась дуже часто в дорослих віком від 18 до 29 років і часто в усіх інших вікових групах). Тяжкий біль/болісність у місці вакцинації та тяжке обмеження рухів у руці спостерігалось дуже часто в дорослих віком від 18 до 39 років і часто в усіх інших вікових групах.

Побічні реакції, зареєстровані у клінічних дослідженнях

У кожному клінічному дослідженні реєстрацію місцевих та системних реакцій проводили щоденно протягом 14 днів після кожної вакцинації. Нижче наведено частоту виникнення побічних реакцій, оцінюваних у клінічних дослідженнях вакцини Превенар[®] 13 у дорослих:

Розлади метаболізму та травлення:

дуже часто: зниження апетиту.

Розлади з боку нервової системи:

дуже часто: головний біль.

Розлади з боку травної системи:

дуже часто: діарея, блювання (у дорослих віком від 18 до 49 років);

часто: блювання (у дорослих старше 50 років);

нечасто: нудота.

Розлади з боку імунної системи:

нечасто: реакції гіперчутливості, у тому числі набряк обличчя, задишка, бронхоспазм.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини:

дуже часто: висипання.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

дуже часто: озноб, стомлюваність, еритема, затвердіння чи набряк, біль або болючість у місці ін'єкції (тяжкий біль або болючість у місці вакцинації дуже часто в дорослих віком від 18 до 39 років), обмеження рухів кінцівки (обмеження рухів у руці тяжкого ступеня дуже часто в дорослих віком від 18 до 39 років);

часто: підвищення температури (дуже часто в дорослих віком від 18 до 29 років);

нечасто: лімфаденопатія, що локалізується в області місця введення ін'єкції.

Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин:

дуже часто: артралгія, міалгія.

Загалом введення вакцини Превенар[®] 13 особам, що вже раніше були вакциновані пневмококовою полісахаридною вакциною, не супроводжувалось значними відмінностями у частоті побічних реакцій.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

ВІЛ-інфіковані дорослі (без активного СНІД-асоційованого захворювання, кількість CD4 клітин ≥ 200 кл./мкл, вірусне навантаження $< 50\,000$ копій/мл), які були раніше вакциновані 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною, мають схожу частоту розвитку побічних реакцій, за винятком блювання, що спостерігалось дуже часто, і нудоти, що спостерігалася часто.

При одночасному застосуванні Превенар[®] 13 та трьохвалентної інактивованої протигрипозної вакцини спостерігали підвищення частоти певних очікуваних системних реакцій порівняно з введенням окремо тривалентної інактивованої протигрипозної вакцини (головний біль, озноб, висипання, зниження апетиту, артралгія та міалгія) або вакцини Превенар[®] 13 (головний біль, стомлюваність, озноб, зниження апетиту та артралгія).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації препарату дуже важливо повідомляти про потенційні побічні реакції. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користі до ризику лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які потенційні побічні реакції згідно локальних керівництв.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Якісний та кількісний склад») або до дифтерійного анатоксину.

Застосування препарату Превенар® 13, як і інших вакцин, особам з гострими, тяжкими фебрильними захворюваннями необхідно відкласти. Однак наявність інфекції легкого ступеня, такої як застуда, не потребує відкладання вакцинації.

При проведенні вакцинації на території України слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо інформації з протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами

Особливості застосування

Превенар® 13 не слід застосовувати внутрішньосудинно.

Протягом зберігання може відбутися розшарування вакцини на білий осад та прозорий розчин. Перед витисненням повітря із шприцу вакцину слід добре струсити до отримання однорідної білої суспензії. Перед застосуванням вакцину слід візуально перевірити щодо наявності твердих часток та/або зміни зовнішнього вигляду. Не застосовувати, якщо вміст виглядає інакше, ніж описано. Невикористані залишки або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Як і для усіх ін'єкційних вакцин, необхідно забезпечити медичний нагляд протягом 30 хв. з моменту вакцинації та можливість отримання відповідного лікування при виникненні анафілаксії, яка у рідкісних випадках може розвинутиися після застосування вакцини.

Вакцину не слід вводити в/м пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями коагуляції, яким можуть бути протипоказані внутрішньом'язові ін'єкції, але можна вводити підшкірно, якщо потенційна користь явно переважає ризик від застосування вакцини (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Превенар® 13 захищає тільки від серотипів *Streptococcus pneumoniae*, які входять до складу вакцини та не захищає від інших мікроорганізмів, що спричиняють інвазивні захворювання, пневмонію або середній отит. Як будь-яка інша вакцина, Превенар® 13 не може захистити всіх осіб, які отримують вакцину, від пневмококової інфекції. Для отримання актуальної епідеміологічної інформації у країні проведення вакцинації слід звернутись до відповідної державної організації.

У пацієнтів з порушеною імунологічною реактивністю, зумовленою імуносупресивною терапією, генетичним дефектом, ВІЛ-інфекцією або іншими причинами, утворення антитіл у відповідь на активну імунізацію може бути зниженим.

Наразі доступні дані з безпеки та імуногенності стосовно обмеженої популяції осіб із серповидно-клітинною анемією або ВІЛ-інфекцією (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»). Дані з безпеки та імуногенності вакцини Превенар® 13 відсутні для інших особливих груп осіб, у яких ослаблений імунітет (наприклад, викликаний злоякісними новоутвореннями, трансплантатом кровотворних стовбурових клітин, нефротичним синдромом); вакцинацію слід розглядати на індивідуальній основі.

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років

У клінічних дослідженнях Превенар® 13 викликав імунну відповідь на усі тринадцять серотипів, що входять до складу вакцини. Імунна відповідь на серотип 3 після ревакцинації не перевищувала рівні, що спостерігалися після серії вакцинації у ранньому дитячому віці. Клінічне значення цього спостереження щодо індукції імунної пам'яті серотипу 3 невідоме (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Відсоток осіб, у яких вироблялися функціональні антитіла (титри ОРА $\geq 1:8$) до серотипів 1, 3 та 5 був високим. Проте середні геометричні значення титрів ОРА були нижчими за відповідні значення титрів для кожного з решти додаткових серотипів вакцини; клінічна значущість цього спостереження для ефективності захисту невідома (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Обмежені дані продемонстрували, що 7-валентний Превенар (первинний курс трьома дозами) викликає задовільну імунну відповідь у немовлят з серповидно-клітинною анемією, причому профіль безпеки був схожим з тим, що спостерігається у групах без наявності високого ризику (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Діти віком до 2 років повинні проходити курс вакцинації препаратом Превенар[®] 13, який відповідає їхньому віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування пневмококової кон'югованої вакцини не заміняє застосування 23-валентних пневмококових полісахаридних вакцин у дітей віком ≥ 2 років з такими станами, як серповидно-клітинна анемія, аспленія, ВІЛ-інфекція, хронічне захворювання або ослаблена імунна система, що відносять їх до групи підвищеного ризику щодо інвазивного захворювання, спричиненого *Streptococcus pneumoniae*. За наявності рекомендацій, діти з групи ризику віком 24 місяці і старше, які вже були первинно вакциновані Превенар[®] 13, повинні отримувати 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину. Інтервал між застосуванням 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (Превенар[®] 13) та 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини повинен становити принаймні 8 тижнів. Немає даних про те, чи може застосування 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини у дітей, які не отримували первинної вакцинації, або у дітей, яких було первинно вакциновано Превенар[®] 13, призвести до низької реактивності на наступні дози Превенар[®] 13.

При первинному курсі імунізації глибоко недоношених немовлят (народжених ≤ 28 тижнів вагітності) та особливо тих, що мають незрілість дихальних шляхів в анамнезі, слід враховувати потенційний ризик розвитку апное та необхідність моніторингу дихання протягом 48–72 годин. Оскільки у цієї групи немовлят користь від вакцинації є значною, не слід відмінити або відкласти вакцинацію.

Очікується, що серотипи вакцини захищають від ГСО значно менше, ніж від інвазивних захворювань. Оскільки середній гострий отит викликають багато інших організмів, окрім пневмококових серотипів, наявних в цій вакцині, очікується, що захист від усіх середніх отитів буде низьким (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

При одночасному застосуванні вакцини Превенар[®] 13 з вакциною Інфанрікс гекса (DTPa-HBV-IPV/Hib) частота розвитку фебрильних реакцій є подібною до тієї, що спостерігається при одночасному застосуванні вакцин Превенар (7-валентної) та Інфанрікс гекса (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялось про підвищену частоту виникнення судом (які супроводжувалися підвищенням температури або ні), а також гіпотонічно-гіпореспонсивного епізоду під час одночасного застосування вакцин Превенар 13 та Інфанрікс гекса (див. розділ «Побічні реакції»).

Для дітей з судомними порушеннями або з фебрильними судомами в анамнезі, а також для всіх дітей, які отримують Превенар[®] 13 одночасно з вакцинами, до складу яких входить цілюноклітинний коклюшний компонент, слід провести жарознижувальне лікування згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування.

Цей лікарський засіб містить натрій. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Передозування

Передозування вакциною Превенар[®] 13 малоімовірно через його форму випуску у вигляді попередньо наповненого шприца. Проте існують повідомлення про передозування вакцини Превенар[®] 13, яке описується як застосування наступних доз через менший, ніж рекомендовано, інтервал часу після попередньої дози. Загалом побічні реакції, про які повідомлялося при передозуванні, відповідають тим, про які повідомлялося при застосуванні доз за рекомендованою схемою для Превенар[®] 13.

Застосування в період вагітності або годування груддю

Даних стосовно застосування пневмококової 13-валентної кон'югованої вакцини вагітним жінкам немає. Тому, слід уникати застосування вакцини Превенар[®] 13 під час вагітності.

Дослідження на тваринах не показали наявності безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

Невідомо, чи виділяється пневмококова 13-валентна кон'югована вакцина з грудним молоком людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та використовувати інші механізми не проводилися.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років

Вакцину Превенар® 13 можна застосовувати одночасно з будь-якими з наступних антигенів, що застосовуються як у моно-, так і у комбінованих вакцинах: дифтерії, правця, цілюноклітинного або ацелюлярного кашлюкового компоненту, захворювань, які викликаються *Haemophilus influenzae* типу b, інактивованого поліомієліту, гепатиту В (щодо застосування з Інфанрікс гекса™ див. розділ «Особливості застосування»), менингококової серогрупи C, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та ротавірусної інфекції.

Дані отримані під час постмаркетингових клінічних досліджень щодо оцінки впливу профілактичного застосування антипіретиків (ібупрофен та парацетамол) на імунну відповідь на застосування вакцини Превенар 13 припускають, що застосування парацетамолу одночасно з вакциною або в день вакцинації може знизити імунну відповідь організму на Превенар 13 після первинної вакцинації немовлят. Відповідь на застосування бустер-دوزи через 12 місяців не змінювалась. Клінічне значення даного спостереження невідоме.

Діти віком від 6 до 17 років

На сьогодні немає даних щодо сумісного застосування з іншими вакцинами.

Дорослі віком від 18 до 49 років

На сьогодні немає даних щодо сумісного застосування з іншими вакцинами.

Дорослі віком 50 років та старше

Превенар® 13 може бути використаний одночасно з сезонною тривалентною інактивованою протигрипозною вакциною.

Результати двох досліджень, проведених на дорослих пацієнтах віком 50–59 років та 65 років і старше, була показана можливість одночасного застосування вакцини Превенар® 13 та тривалентної інактивованої протигрипозної вакцини. Відповідь на введення трьох антигенів, що входять до складу тривалентної інактивованої протигрипозної вакцини, при введенні цієї вакцини окремо та у поєднанні з вакциною Превенар® 13 була співставною.

При одночасному застосуванні вакцини Превенар® 13 та тривалентної інактивованої протигрипозної вакцини імунна відповідь на Превенар® 13 була менш вираженою, ніж при самостійному введенні вакцини Превенар® 13. Клінічне значення цього явища невідоме.

Дослідження одночасного застосування з іншими вакцинами не проводили.

Різні ін'єкційні вакцини слід завжди вводити в різні ділянки тіла.

Досліджень одночасного застосування вакцини Превенар® 13 та 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини не проводили. У клінічних дослідженнях застосування вакцини Превенар® 13 через 1 рік після 23-валентної полісахаридної пневмококової вакцини імунна відповідь для всіх серотипів була менш вираженою порівняно з імунною відповіддю осіб, яким не проводили попередню імунізацію 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною. Клінічне значення цього явища невідоме.

Умови зберігання

Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8°C. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Вакцина зберігає стабільність протягом 4 днів при температурі до 25°C. У кінці цього періоду її слід використати або утилізувати. Цією інформацією повинні керуватися працівники сфери охорони здоров'я у випадку тимчасових коливань температури.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, оскільки дослідження сумісності не проводились.

Термін придатності

3 роки.

Пакування

По 1 дозі (0,5 мл) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці об'ємом 1 мл (скло гідролітичного типу I) з шток-поршнем (поліпропілен), з обмежувачем руху поршня (хлорбутиловий каучук, що не містить латексу) і захисним ковпачком (ізопрен бромбутиловий каучук, що не містить латексу).

По 1 попередньо наповненому шприцу та одній відокремленій голці в індивідуальному чохлі вкладають у закритий пластиковий контейнер. Пластиковий контейнер разом з інструкцією про застосування медичного імунобіологічного препарату вкладають у картонну коробку.

Виробник

Васт Фармасаутикалс./ Wyeth Pharmaceuticals.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Нью Лейн, Хавант, Гемпшир PO9 2NG, Велика Британія./ New Lane, Havant, Hampshire PO9 2NG, United Kingdom.