ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Превенар® 13

Prevenar® 13

вакцина пневмококова полісахаридна кон’югована (тринадцятивалентна адсорбована)

Склад:

діючі речовини: пневмококові полісахариди серотипів 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F і 23F, олігосахарид серотипу 18C, білок-носій CRM197;

одна доза (0,5 мл) містить:

пневмококового полісахариду серотипу 1*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 3*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 4*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 5*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 6A*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 6B*	4,4 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 7F*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 9V*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 14*	2,2 мкг
пневмококового олігосахариду серотипу 18C*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 19A*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 19F*	2,2 мкг
пневмококового полісахариду серотипу 23F*	2,2 мкг
CRM_{197} білка-носія	~ 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.

Лікарська форма. Суспензія для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: гомогенна біла суспензія.

Фармакотерапевтична група. Протибактеріальні вакцини. Пневмококовий полісахаридний очищений антиген кон’югований. Код АТХ J07A L02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Превенар® 13 містить 7 пневмококових капсульних полісахаридів, ідентичних тим, які входять до складу вакцини Превенар (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), а також 6 додаткових полісахаридів (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Усі вони кон'юговані з білком-носієм CRM_{197}.

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 с хемою 2-3-4 місяці [006] та у США із застосуванням первинних курсів за схемою 2-4-6 місяців [004]).

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 антитіл, що утворювались в результаті опсоно-фагоцитарних реакцій (титр ОФР) ≥ 1:8. Через місяць після первинного курсу вакцинації препаратом Превенар® 13 >96% та >90% пацієнтів мали титр ОФР ≥ 1:8 для кожного з семи спільних серотипів в дослідженнях 006 та 004 відповідно.

Через місяць після первинного курсу вакцинації Превенар® 13 зумовлював титри ОФР ≥ 1:8 для всіх 6 додаткових серотипів у 91,4-100% вакцинованих пацієнтів в обох дослідженнях. Середні геометричні значення титрів ОФР 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 ≥ 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 6B (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 6B та 68,6% для серотипу 23F. Після ревакцинації всі серотипи вакцини, включаючи 6B та 23F, зумовлювали імунну відповідь, яка відповідала ефективній первинній імунізації двома дозами. У дослідженні, яке проводилось в Сполученому Королівстві, утворення функціональних антитіл в результаті опсоно-фагоцитарних реакцій (ОФР) було порівнянним для всіх серотипів, включаючи 6B 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 ОФР ≥ 1:8 становила щонайменш 87% після курсу вакцинації у ранньому віці та щонайменше 93% після ревакцинації. Середні геометричні значення титрів ОФР 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 до 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 до всіх 13 серотипів вакцини було порівнянним при первинній вакцинації як двома, так і 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 порівнянними 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 препарату Превенар для немовлят з подальшим 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 року, незалежно від попереднього вакцинаційного анамнезу Превенаром або вакциною Превенар® 13 індукувала потужну гуморальну відповідь на 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, яку застосовували дітям віком 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 концентрації IgG-антитіл до пневмококових полісахаридів ≥ 0,35 мкг/мл, тобто підхід, який використовувався для порівнянь імуногенності вакцин Превенар 13 до Превенар на підставі рекомендацій ВООЗ.

У більш ніж 85 % вакцинованих немовлят через 1 місяць після курсу вакцинації було досягнуто концентрації IgG-антитіл до пневмококових полісахаридів ≥ 0,35 мкг/мл, за винятком серотипів 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) і 6B (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 дози дітям, які почали ходити, у кожній групі відсоток осіб, у яких було досягнуто такої самої порогової концентрації антитіл, становив >97 %, за винятком серотипу 3 (71 % серед недоношених і 79 % серед 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 ≥ 0,35 мкг/мл та титрів ОФР ≥ 1:8, становила щонайменше 90 %. Однак 3 (серотипи 1, 5 та 6A) з 6 додаткових серотипів продемонстрували нижчі значення середньогеометричної концентрації (СГК) IgG та ОФР середньогеометричного 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, у т.ч. з бронхіальною астмою (17,4 %), які можуть мати схильність до пневмококової інфекції, при застосуванні вакцини Превенар® 13 було досягнуто імунної відповіді для всіх 13 серотипів. Разова доза препарату 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 ОФР СГТА через 1 місяць після вакцинації не поступалися ОФР середньогеометричного титру антитіл 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 порівнянними з тими, що спостерігалась у дослідженнях при введенні вакцини внутрішньом'язово.

Ефективність вакцини Превенар® 13.

Інвазивне пневмококове захворювання.

Дані, опубліковані Департаментом охорони здоров'я Англії, продемонстрували, що через чотири роки після введення вакцини Превенар у вигляді двох доз первинної серії для немовлят з бустер-дозою на другому році життя та охопленням вакцинацією 94 % в Англії та Уельсі спостерігалося зменшення захворювань, спричинених 7 серотипами,

що входять до складу вакцини, на 98 % (95 % ДІ 95; 99). У подальшому, через чотири роки після переходу на Превенар® 13, додаткове зменшення захворюваності на інвазивні пневмококові захворювання, спричинені 7 серотипами, що входять до складу вакцини Превенар, становило від 76 % у дітей віком до 2 років до 91 % у дітей віком 5–14 років.

Середній отит.

В опублікованому дослідженні, яке проводилося на території Ізраїлю з використанням двох доз первинної серії з бустер-дозою на другому році життя, вплив вакцини Превенар® 13 на середній отит був документально підтверджений у системі активного спостереження на рівні популяції с культуральним дослідженням рідини з середнього вуха, отриманої шляхом тимпаноцентезу, що проводилося у ізраїльських дітей віком до 2 років із середнім отитом.

Після введення вакцини Превенар, а згодом вакцини Превенар® 13 спостерігалося зниження захворюваності з 2,1 до 0,1 випадку на 1000 дітей (95 %) для серотипів, що входять до складу вакцини Превенар, та серотипу 6A і зниження захворюваності з 0,9 до 0,1 випадку на 1000 дітей (89 %) для додаткових серотипів 1, 3, 5, 7F та 19A у складі вакцини Превенар® 13. Щорічна загальна захворюваність на пневмококовий середній отит зменшилася з 9,6 до 2,1 випадку на 1000 дітей (78 %) у період з липня 2004 р. (до введення вакцини Превенар) до червня 2013 р. (після введення вакцини Превенар® 13).

Пневмонія.

У багатоцентровому обсерваційному дослідженні у Франції порівнювали періоди до та після переходу з вакцини Превенар на Превенар® 13 та встановили зменшення на 16 % (з 2060 до 1725 випадків) всіх випадків негоспітальної пневмонії (НП) у відділеннях невідкладної допомоги у дітей віком від 1 місяця до 15 років. Зменшення становило 53 % (з 167 до 79 випадків) ($p < 0,001$) для НП з ексудативним плевритом та 63 % (з 64 до 24 випадків) ($p < 0,001$) для випадків пневмококової НП, підтверджених мікробіологічно. На другому році після введення вакцини Превенар® 13 загальна кількість випадків НП завдяки 6 додатковим серотипам, що входять до складу вакцини Превенар® 13, зменшилася з 27 до 7 ізольованих випадків (74 %).

Зменшення випадків пневмонії, спричиненої будь-яким збудником, було найбільш вираженим серед молодших вакцинованих вікових груп і становило 31,8 % (з 757 до 516 випадків) та 16,6 % (з 833 до 695 випадків) у групах віком до 2 років і від 2 до 5 років відповідно. Захворюваність серед старших, переважно невакцинованих дітей (> 5 років) не змінилася впродовж дослідження.

За допомогою діючої системи спостереження (з 2004 по 2013 рр.) для документального підтвердження впливу вакцини Превенар та наступної вакцини Превенар® 13 на НП у дітей віком до 5 років, яким застосовували 2 дози первинної серії з бустер-дозою на другому році життя, на території Південного Ізраїлю було зафіксовано зменшення амбулаторних візитів на 68 % (95 % ДІ 73; 61) та випадків госпіталізації з приводу альвеолярної НП на 32 % (95 % ДІ 39; 22) після введення вакцини Превенар® 13 у порівнянні з періодом до введення вакцини Превенар.

Вплив на носоглоткове носійство.

У дослідженні в рамках фармакологічного нагляду у Франції у дітей з гострим середнім отитом зміни в носоглотковому носійстві пневмококових серотипів оцінювали після введення вакцин

Превенар (7-валентної) та пізніше Превенар® 13. Превенар® 13 значно зменшував носоглоткове носійство 6 додаткових серотипів (і серотипу 6C) разом та окремих серотипів 6C, 7F, 19A порівняно з Превенаром. Також спостерігалося зменшення носійства серотипу 3 (2,5 % проти 1,1 %; p=0,1). Носійства серотипів 1 та 5 не спостерігалося.

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 встановлене носоглоткове зараження 6 додатковими серотипами (та серотипу 6C) разом та окремими серотипами 1, 6A, 6C, 7F, 19A порівняно з препаратом Превенар. Зменшення не спостерігалося при застосуванні серотипу 3, а для серотипу 5 колонізація була дуже рідкою, щоб можна було оцінити вплив. Подібні рівні носоглоткового зараження спостерігалися для 6 з 7 спільних серотипів в обох групах вакцинації, а для серотипу 19F спостерігалося значне зниження рівня.

У цьому дослідженні зареєстровано зменшення носійства серотипів 19A, 19F та 6A *S. Pneumonia*, нечутливих до багатьох антибіотиків. Зменшення становило від 34 до 62% залежно від серотипу та антибіотика.

Гострий середній отит.

Також після введення вакцини у національну програму імунізації була встановлена ефективність застосування препарату Превенар за схемою 3 1 відносно гострого середнього отиту та пневмонії. При ретроспективній оцінці великої страхової бази даних США частота візитів з приводу гострого середнього отиту знизилася на 42,7% (95% ДІ, 42,4 – 43,1%), а кількість рецептів, виписаних дітям віком до 2 років з приводу гострого середнього отиту, – 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 ґенезу) знизилися на 52,4% та 41,1% відповідно. Для випадків, ідентифікованих як пневмококова пневмонія, зниження числа госпіталізацій та амбулаторних візитів у дітей віком до 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 тяжкості захворювання слизових оболонок (гострий середній отит та пневмонія) у цільовій популяції.

Дослідження ефективності за участю дорослих віком від 65 років.

Ефективність стосовно негоспітальної пневмонії та інвазивних пневмококових захворювань, спричинених серотипами, які входять до складу вакцини, було оцінено у великомасштабному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA) в Нідерландах. 84496 осіб віком від 65 років отримали одну дозу вакцини Превенар® 13 або плацебо в співвідношенні 1:1.

У дослідженні CAPiTA брали участь добровольці віком від 65 років, медико-демографічні характеристики яких могли відрізнятись від таких у осіб, що потребують вакцинації.

Випадки первинної госпіталізації з пневмонією, підтвердженою рентгенографією грудної клітки, були ідентифіковані у близько 2 % досліджуваних (n = 1814), у т. ч. 329 випадків були з підтвердженою пневмококовою НП і 182 випадки НП були викликані серотипами, які входять до складу вакцини.Вказані дані отримано для популяції за протоколом дослідження та популяції пацієнтів, модифікованої за призначеним лікуванням, які отримали хоча б одну дозу

препарату (Intent-to-Treat)).

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

У дорослих осіб поріг антитіл для серотипоспецифічних 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, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Імунну відповідь на унікальний для вакцини Превенар® 13 серотип 6A 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 сьогодні клінічні дослідження вакцини Превенар® 13 забезпечують дані щодо імуногенності у дорослих осіб віком від 18 років, у тому числі віком від 65 років, 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 (такими як 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 від 18 років, 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 проведено 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.

У дорослих віком 60-64 роки геометричний середній титр ОФР для вакцини Превенар® 13 був не меншим, ніж геометричний середній титр ОФР, отриманий 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 геометричний середній титр ОФР для всіх 13 серотипів вакцини Превенар® 13 був не меншим, 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 6А 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.

Таблиця 1

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

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

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

Таблиця 2

Пацієнти	Вихідний геометричний середній титр функціональних антитіл ОФР	Геометричний середній титр функціональних антитіл ОФР 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 препарату Превенар® 13 та 23-валентної полісахаридної вакцини проводили у прямому порівняльному дослідженні за участю осіб віком від 70 років, які щонайменше за 5 років до вакцинації у дослідженні отримували разову дозу пневмококової полісахаридної вакцини.

Порівняння значень геометричного середнього титру ОФР (через 1 місяць після вакцинації) у раніше вакцинованих пневмококовою полісахаридною вакциною учасників віком понад 70

років, які отримали разову дозу вакцини Превенар® 13 або 23-валентної полісахаридної вакцини, наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Геометричний середній титр ОФР у дорослих учасників віком понад 70 років, раніше вакцинованих пневмококовою полісахаридною вакциною, які отримували разову дозу препарату Превенар® 13 або 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) [а, б, в]

Серотип	Превенар® 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Співвідношення ГСТ ОФР вакцини Превенар® 13 та PPSV23	
	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] Не менша ефективність встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для геометричного середнього титру більше 0,5.
[б] Статистично достовірна більш виражена відповідь встановлювалась, якщо значення нижньої межі двобічного 95% ДІ для геометричного середнього титру 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, геометричні середні титри 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 геометричного середнього титру 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 від 70 років, які 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.

Клінічна значущість рівнів антитіл, спричинених вакциною Превенар® 13 у цих особливих групах пацієнтів, невідома.

Серповидноклітинна анемія.

У Франції, Італії, Великобританії, США, Лівані, Єгипті та Саудівській Аравії було проведено відкрите одногрупове дослідження двох доз вакцини Превенар® 13, які вводили з інтервалом 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 кількома дозами 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 ОФР, були статистично значно вищими за рівні, які спостерігалися до вакцинації. Після введення другої дози імунна відповідь була порівнянною з отриманою після введення першої дози. Через один рік після введення другої дози рівні антитіл, які вимірювалися за геометричними середніми концентраціями IgG і геометричними середніми титрами функціональних антитіл ОФР, були вищими за рівні до введення першої дози препарату Превенар® 13, за винятком геометричних середніх концентрацій IgG для серотипів 3 та 5, які були чисельно подібними.

ВІЛ-інфекція.

Діти та дорослі, які раніше не були вакциновані пневмококовою вакциною.

ВІЛ-інфіковані діти та дорослі з кількістю CD4 клітин ≥200 кл./мкл (середня кількість 717,0 кл./мкл), вірусним навантаженням <50000 копій/мл (середнє навантаження 2090,0 копій/мл), які не мали активного захворювання, пов’язаного зі СНІД, та які не були раніше вакциновані пневмококовою вакциною, отримували 3 дози вакцини Превенар® 13. Згідно з загальними рекомендаціями, після цього вони отримували разову дозу 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини. Вакцини застосовували з інтервалом 1 місяць. Імунну відповідь оцінювали у 259-270 осіб, доступних для оцінки, приблизно через 1 місяць після отримання кожної дози вакцини. Після введення першої дози Превенар® 13 спричиняв рівні антитіл, які вимірювалися за геометричними середніми концентраціями IgG і геометричними середніми титрами функціональних антитіл ОФР, що були достовірно вищими за рівні до вакцинації. Після другої та третьої дози вакцини Превенар® 13 імунна відповідь була подібною до відповіді після застосування першої дози або вищою за неї.

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

ВІЛ-інфіковані дорослі віком ≥18 років (кількість CD4 клітин ≥200 кл./мкл (середня кількість 609,1 кл./мкл), вірусне навантаження <50 000 копій/мл (середнє навантаження 330,6 копій/мл), без активного СНІД-асоційованого захворювання), які були 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 ОФР, 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 пацієнти отримали одну попередню дозу 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, 143 пацієнти отримали 2 попередні дози і 26 пацієнтів отримали більш ніж 2 попередні дози 23-валентної полісахаридної вакцини. У пацієнтів, які отримали дві або більше попередні дози 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини, спостерігалася схожа імунна відповідь порівняно з пацієнтами, які отримали одну попередню дозу.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Діти та дорослі, яким було трансплантовано галогенні гемопоетичні стовбурові клітини у віці ≥2 роки, з повною гематологічною ремісією основного захворювання або з дуже доброю частковою ремісією у разі лімфоми та мієломи, отримували три дози вакцини Превенар® 13 з інтервалом між дозами щонайменше 1 місяць. Першу дозу вводили через 3-6 місяців після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Четверту дозу (бустер-ін’єкція) препарату Превенар® 13 вводили через 6 місяців після введення третьої дози. Згідно з загальними рекомендаціями, через 1 місяць після введення четвертої дози препарату Превенар® 13 вони отримували разову дозу 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини. Імунну відповідь, яку вимірювали за геометричними середніми концентраціями IgG, оцінювали у 168-211 осіб, доступних для оцінки, приблизно через 1 місяць після вакцинації. Після введення кожної дози Превенар® 13 спричиняв підвищення рівнів антитіл. Після четвертої дози препарату Превенар® 13 імунна відповідь була достовірно підвищеною для усіх серотипів порівняно з відповіддю після третьої дози. Титри функціональних антитіл (ОФР) у цьому дослідження не вимірювали.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей вакцин не є обов’язковою.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «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.

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 вакцинами, як моно-, так і комбінованими, що містять антигени: дифтерії, правця, кашлюка (цільноклітинний або ацелюлярний компонент), *Haemophilius influenzae* типу b, поліомієліту інактивований, гепатиту В (щодо застосування з препаратом Інфанрикс гекса™ див. розділ «Особливості застосування»), менінгококової серогрупи С, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та ротавіруса.

Превенар® 13 можна також одночасно застосовувати з вакциною для профілактики менінгококової інфекції серогруп A, C, W-135 та Y полісахаридною, кон’югованою з правцевим анатоксином, дітям віком від 12 до 23 місяців, які були первинно ефективно вакциновані препаратом Превенар® 13 (згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування).

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-дози через 12 місяців не змінювалась. Клінічне значення цього явища 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 від 50 років.

Превенар® 13 можна застосовувати одночасно з сезонною тривалентною інактивованою протигрипозною вакциною.

Результати двох досліджень, проведених за участю дорослих пацієнтів віком 50-59 років та віком від 65 років, показали 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 порівнянною.

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, але довгостроковий вплив на рівень циркулюючих антитіл не відзначався.

У третьому дослідженні за участю дорослих віком 50-93 років була показана можливість одночасного застосування вакцини Превенар® 13 та сезонної чотиривалентної інактивованої протигрипозної вакцини (ЧІПВ). Імунна відповідь до всіх чотирьох штамів ЧІПВ не зменшувалась при одночасному застосуванні вакцини Превенар® 13.

Імунні відповіді на Превенар® 13 не були слабшими при застосуванні одночасно з ЧІПВ у порівнянні із застосуванням вакцини Превенар® 13 окремо. Як і при одночасному застосуванні з тривалентною вакциною, імунна відповідь до деяких пневмококових серотипів була нижчою при застосуванні обох вакцин одночасно.

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 у осіб, яким не проводили попередню імунізацію 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною. Клінічне значення цього явища невідоме.

Особливості застосування.

Превенар® 13 не слід застосовувати внутрішньосудинно.

Вакцину не слід вводити внутрішньом’язово 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 «Фармакодинаміка»).

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 внаслідок імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, ВІЛ-інфекції або інших причин утворення антитіл у відповідь на активну імунізацію може бути зниженим.

Наразі доступні дані з безпеки та імуногенності стосовно обмеженої популяції із серповидноклітинною анемією, ВІЛ-інфекцією або осіб, яким трансплантовано гемопоетичні стовбурові клітини (див. розділ «Фармакодинаміка»). Дані з безпеки та імуногенності вакцини Превенар® 13 відсутні для інших особливих груп осіб з ослабленим імунітетом (наприклад, внаслідок злоякісного новоутворення або нефротичного синдрому). Для цих груп вакцинацію слід розглядати на індивідуальній основі.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб Превенар® 13 містить 0,1 мг полісорбату 80 у кожній дозі 0,5 мл, що еквівалентно 0,2 мг/мл полісорбату 80. Полісорбат 80 може спричиняти реакції гіперчутливості. Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично не містить натрію.

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 явища індукції імунної пам’яті серотипу 3 невідоме (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Відсоток осіб, у яких вироблялися функціональні антитіла (ОФР ≥ 1:8) до серотипів 1, 3 та 5, був високим. Проте середні геометричні значення титрів ОФР були нижчими за відповідні значення титрів для кожного з решти додаткових серотипів вакцини; клінічна значущість цього явища для ефективності захисту невідома (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

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 для дітей віком ≥ 2 років з такими станами, як серповидноклітинна анемія, аспленія, ВІЛ-інфекція, хронічне захворювання або ослаблена імунна система, у зв’язку з якими їх відносять до групи підвищеного ризику щодо інвазивного захворювання, спричиненого *Streptococcus pneumoniae*. За наявності рекомендацій, діти з групи ризику віком від 24 місяців, які вже були первинно вакциновані препаратом 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, первинно вакцинованих препаратом Превенар® 13, призвести

до низької реактивності на наступні дози препарату Превенар® 13.

При первинному курсі імунізації глибоко недоношених немовлят (народжених ≤ 28 тижні 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 відміняти або відкладати вакцинацію.

Очікується, що серотипи вакцини захищають від гострого середнього отиту значно менше, ніж від інвазивних захворювань. Оскільки середній гострий отит спричиняють багато інших організмів, окрім пневмококових серотипів, наявних в цій вакцині, очікується, що захист від усіх середніх отитів буде низьким (див. розділ «Фармакодинаміка»).

При одночасному застосуванні вакцини Превенар® 13 з вакциною Інфанрикс гекса™ (DTPa-HBV-IPV/Hib) частота розвитку фебрильних реакцій є подібною до тієї, що спостерігається при одночасному застосуванні вакцин Превенар (7-валентної) та Інфанрикс гекса™ (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялось про підвищену частоту виникнення судом (які супроводжувалися або не супроводжувалися підвищенням температури), а також гіпотонічно-гіпореспонсивного епізоду під час одночасного застосування вакцин Превенар® 13 та Інфанрикс 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 цільноклітинний коклюшний компонент, слід провести жарознижувальну терапію згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо 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 безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію.

Невідомо, чи виділяється пневмококова13-валентна кон’югована вакцина з грудним молоком людини.

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

Превенар® 13 має незначний вплив або взагалі не має впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак деякі реакції, вказані у розділі «Побічні реакції», можуть тимчасово впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Протягом зберігання можливе розшарування вакцини на білий осад та прозорий розчин. Перед витисненням повітря зі шприца 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 розвинутися після застосування вакцини (див. розділ «Побічні реакції»).

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 вакцини 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. 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. 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 «Фармакодинаміка»).

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 з шести тижнів від народження. Четверту дозу (бустер-ін’єкцію) рекомендується застосовувати у віці від 11 до 15 місяців (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Діти віком від 7 місяців, які не проходили вакцинацію.

Немовлята віком 7-11 місяців.

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

Діти віком 12-23 місяці.

Дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 2 місяців (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Діти віком 2 – 17 років.

Одна доза 0,5 мл.

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 *CRM* $_{197,}$ 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 віком 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 «Фармакодинаміка»).

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 кількома дозами препарату Превенар. Цю дозу вакцини Превенар® 13 слід ввести щонайменше через 8 тижнів після останньої дози вакцини Превенар (7-валентної) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 пневмококовими вакцинами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Особливі групи пацієнтів.

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

Для осіб, яким було трансплантовано гемопоетичні стовбурові клітини, рекомендована схема вакцинації складається з чотирьох доз вакцини Превенар® 13, по 0,5 мл кожна. Первинна вакцинація складається з трьох доз з інтервалом між введеннями щонайменше 1 місяць, перша з яких вводиться через 3-6 місяців після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Четверту дозу (бустер-ін'єкція) рекомендується вводити через 6 місяців після введення третьої дози (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Діти.

Превенар® 13 показаний до застосування дітям віком від 6 тижнів (див. розділ «Показання», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Передозування вакциною Превенар® 13 малоймовірне 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 препарату Превенар® 13.

Побічні реакції.

Аналіз постмаркетингових звітів дає змогу припустити можливість підвищеного ризику виникнення судом (які супроводжувалися або не супроводжувалися підвищенням температури), а також гіпотонічно-гіпореспонсивного епізоду в групах, де застосовували вакцину Превенар® 13 разом із вакциною Інфанрикс гекса™, порівняно з групами, де застосовували тільки вакцину 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 такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000), частота невідома (неможливо встановити, виходячи з наявної інформації).

Немовлята та діти віком від 6 тижнів до 5 років.

Безпеку 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 до 5 років належать реакції у місці введення, підвищення температури, підвищена збудливість, зниження апетиту та підвищена сонливість та/або погіршення сну.

У клінічному дослідженні вакцинації на 2, 3 та 4 місяці життя повідомлялося про більшу частоту випадків підвищення температури ≥ 38 °C у немовлят, яким вводили Превенар (7-валентний) одночасно з препаратом Інфанрикс гекса™ (від 28,3 % до 42,3 %), ніж у немовлят, яким застосовували тільки вакцину Інфанрикс гекса™ (від 15,6 % до 23,1 %). Після ін'єкції бустер-дози у віці від 12 до 15 місяців частота випадків підвищення температури ≥ 38 °C становила 50,0 % у немовлят, які отримували одночасно Превенар (7-валентний) та Інфанрикс гекса™, порівняно з 33,6 % у 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 препарату Превенар® 13.

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях.

В клінічних дослідженнях профіль безпеки вакцини Превенар® 13 був подібним до профілю вакцини Превенар. Нижчезазначена частота ґрунтується на побічних реакціях, визначених у клінічних дослідженнях препарату 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: кропив’янка або висип, подібний до кропив’янки.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

дуже часто: підвищення температури, підвищена збудливість, 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 °C, обмеження рухливості 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.

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 дитини віком від 5 до 10 років, попередньо імунізовані 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: підвищена збудливість; 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 рухливості);

часто: підвищення температури.

Інші побічні реакції, які попередньо спостерігалися у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5

років, можуть також бути у цій віковій групі, але не спостерігалися у цьому дослідженні, можливо, через невеликий розмір вибірки.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів.

Діти та підлітки із серповидноклітинною анемією, ВІЛ-інфекцією або з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин мають схожу частоту розвитку небажаних реакцій, за винятком головного болю, блювання, діареї, підвищення температури, втомлюваності, артралгії та міалгії, що спостерігаються дуже часто.

Дорослі віком ≥18 років і особи літнього віку.

Оцінку безпеки проводили у 7 клінічних дослідженнях участю 91 593 дорослих віком від 18 до 101 року. Превенар® 13 вводили 48 806 дорослим учасникам, з яких 2616 (5,4 %) мали вік від 50 до 64 років, а 45 291 (92,8 %) належали до вікової групи від 65 років. 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 46 890 пацієнтів не проходили раніше вакцинацію 23-валентною полісахаридною вакциною. Одне з цих 7-ми 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 наявності/відсутності попередньої вакцинації, у осіб віком від 65 років кількість небажаних реакцій була меншою, 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 (спостерігалося дуже часто (≥1/10) у дорослих віком від 18 до 49 років і часто (від ≥1/100 до <1/10) в усіх інших вікових групах) і підвищення температури (спостерігалася дуже часто в дорослих віком від 18 до 29 років і часто в усіх інших вікових групах). Сильний біль/чутливість у місці вакцинації та значне обмеження рухів у руці спостерігалося 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 у рамках 6-ти досліджень та протягом 7 днів у рамках одного дослідження. Нижче наведено побічні реакції за частотою, які оцінювали 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 віком від 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 (сильний біль або чутливість у місці вакцинації дуже часто спостерігалися в дорослих віком від 18 до 39 років), обмеження рухів кінцівки (обмеження рухів у руці тяжкого ступеня дуже часто спостерігалися в дорослих віком від 18 до 39 років);

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

нечасто: лімфаденопатія, що локалізується в ділянці 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 мають схожу частоту розвитку побічних реакцій, за винятком підвищення температури та блювання, які спостерігалися дуже часто, і нудоти, що спостерігалася часто.

Дорослі, яким трансплантовано гемопоетичні стовбурові клітини, мають схожу частоту розвитку побічних реакцій, за винятком підвищення температури та блювання, які спостерігалися дуже часто.

При одночасному застосуванні препарату Превенар® 13 та тривалентної інактивованої протигрипозної вакцини спостерігали підвищення частоти певних очікуваних системних реакцій порівняно з такою у разі введення 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).

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

Нижчезазначені побічні реакції на лікарський засіб вважаються небажаними реакціями на препарат Превенар® 13. Оскільки повідомлення про ці реакції були отримані зі спонтанних звітів, їхню частоту не можна було визначити, а отже, вона вважалася невідомою.

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи:

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

Розлади з боку імунної системи:

анафілактична/анафілактоїдна реакція, включаючи шок, ангіоневротичний набряк.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини:

мультиформна еритема.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

кропив'янка, дерматит, свербіж у місці введення; припливи крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Несумісність.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Вакцина зберігає стабільність протягом 4 днів при температурі до 25 °С. По закінченню даного періоду її слід використати або утилізувати. Цією інформацією повинні керуватися працівники сфери охорони здоров'я у разі тимчасових коливань температури.

Упаковка.

По 1 дозі (0,5 мл) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці об'ємом 1 мл (скло гідролітичного типу I) зі 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 у закритому пластиковому контейнері. Пластиковий контейнер у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ / Pfizer Manufacturing Belgium NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія / Rijksweg 12, Puurs**-Sint-Amands**, 2870, Belgium.