

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Превенар 20, 0,5 мл, суспензия для внутримышечного введения.
 Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная (адсорбированная, двадцативалентная).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 доза (0,5 мл) содержит:

Пневмококковые конъюгаты ¹ (полисахарид-CRM ₁₉₇)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 1, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 3, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 4, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 5, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 6А, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 6В, полисахарид ¹	4,4 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 7F, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 8, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 9V, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 10А, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 11А, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 12F, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 14, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 15В, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 18С, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 19А, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 19F, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 22F, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 23F, полисахарид ¹	2,2 мкг
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , серотип 33F, полисахарид ¹	2,2 мкг

¹Конъюгированные с белком-носителем CRM₁₉₇ (приблизительно 51 мкг на дозу) и адсорбированные на алюминия фосфате (0,125 мг алюминия на дозу).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения.

Препарат представляет собой гомогенную суспензию белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Превенар 20 применяется по следующим показаниям:

Активная иммунизация для профилактики инвазивной инфекции, пневмонии и острого среднего отита, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у младенцев, детей и подростков в возрасте от 6 недель и до 18 лет.

Активная иммунизация для профилактики инвазивной инфекции и пневмонии, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у лиц в возрасте 18 лет и старше.

Для получения информации по защите против определенных пневмококковых серотипов см. разделы 4.4 и 5.1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Младенцы в возрасте младше 6 недель

Безопасность и эффективность препарата Превенар 20 у младенцев в возрасте младше 6 недель не установлены. Данные отсутствуют.

Младенцы и дети в возрасте от 6 недель до 5 лет

Рекомендуется, чтобы младенцы, которые получили первую дозу препарата Превенар 20, полностью завершили курс иммунизации препаратом Превенар 20.

Схема вакцинации у младенцев и детей в возрасте от 6 недель до 15 месяцев	
<i>Серия из 3 доз (первичная серия из двух доз с последующей ревакцинацией (бустерной дозой))</i>	Рекомендованная серия в рамках программы массовой иммунизации младенцев состоит из трех доз, каждая по 0,5 мл. Первую дозу обычно вводят со второго месяца жизни, а вторую - через 2 месяца. Первую дозу препарата можно вводить уже в возрасте 6 недель. Введение третьей дозы (ревакцинация) рекомендовано в возрасте от 11 до 15 месяцев (см. раздел 5.1).
<i>Серия из 4 доз (первичная серия из трех доз с последующей ревакцинацией (бустерной дозой))</i>	Превенар 20 можно вводить в виде серии из 4 доз - каждая по 0,5 мл. Первичная серия для младенцев состоит из трех доз, при этом первая доза, как правило, вводится со второго месяца жизни, а интервал между дозами составляет не менее 4-х недель. Первую дозу препарата можно вводить уже в возрасте 6 недель. Введение четвертой дозы (ревакцинация) рекомендовано в возрасте от 11 до 15 месяцев (см. раздел 5.1).
<i>Недоношенные младенцы (родившиеся до 37-й недели беременности)^a</i>	Рекомендованная серия иммунизации состоит из четырех доз — каждая по 0,5 мл. Первичная серия для младенцев состоит из трех доз, при этом первая доза вводится со второго месяца жизни, а интервал между дозами составляет не менее 4-х недель. Первую дозу препарата можно вводить уже в возрасте 6 недель. Введение четвертой дозы (ревакцинация) рекомендовано в возрасте от 11 до 15 месяцев (см. разделы 4.4 и 5.1).

Схема вакцинации для младенцев и детей в возрасте младше 15 месяцев, начавших иммунизацию другой пневмококковой конъюгированной вакциной^б	
<i>Предшествовавшая вакцинация другой пневмококковой конъюгированной вакциной</i>	Младенцы и дети, начавшие иммунизацию другой пневмококковой конъюгированной вакциной, могут завершить иммунизацию путем перехода на Превенар 20 в любой момент схемы вакцинации.
Схема догоняющей вакцинации для младенцев и детей в возрасте от 7 месяцев до 18 лет	
<i>Невакцинированные младенцы в возрасте от 7 до 12 месяцев</i>	Две дозы, каждая по 0,5 мл, с интервалом между дозами не менее 4-х недель. Введение третьей дозы рекомендовано на втором году жизни, но не ранее чем через 2 месяца после введения второй дозы.
<i>Невакцинированные дети в возрасте от 12 до 24 месяцев^а</i>	Две дозы, каждая по 0,5 мл, с интервалом между дозами не менее 8 недель.
<i>Невакцинированные дети в возрасте от 2 до 5 лет^а</i>	Одна доза (0,5 мл).
<i>Дети в возрасте от 15 месяцев до 5 лет, ранее вакцинированные одной или более дозами пневмококковой конъюгированной вакциной</i>	Одна доза (0,5 мл). Если ранее вводилась пневмококковая конъюгированная вакцина, то до введения препарата Превенар 20 должно пройти не менее 8 недель (см. раздел 5.1).
<i>Дети в возрасте от 5 и до 18 лет независимо от предшествовавшего введения пневмококковой конъюгированной вакцины</i>	Одна доза (0,5 мл). Если ранее вводилась пневмококковая конъюгированная вакцина, то до введения препарата Превенар 20 должно пройти не менее 8 недель (см. раздел 5.1).
Схема вакцинации для лиц в возрасте 18 лет и старше	
<i>Лица в возрасте 18 лет и старше</i>	Одна доза (0,5 мл). Необходимость в ревакцинации Превенар 20 не установлена. Данные о последующей вакцинации другими пневмококковыми вакцинами или ревакцинации (бустерной дозе) Превенар 20 отсутствуют. Исходя из клинического опыта применения препарата Превенар 13 (пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины, предшественника Превенар 20, содержащей 13 общих

	с Превенар 20 серотипов), если целесообразно использование 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ23), первой следует вводить вакцину Превенар 20 (см. раздел 5.1).
--	--

а. Ожидается, что у недоношенных и невакцинированных младенцев и детей в возрасте от 7 месяцев до 5 лет Превенар 20 будет действовать подобно препарату Превенар 13, пневмококковой конъюгированной вакцине, содержащей 13 общих серотипов (полисахаридных конъюгатов) с Превенар 20.

б. Безопасность и иммуногенность препарата Превенар 20, применяемой у младенцев и детей в возрасте младше 15 месяцев, у которых была начата вакцинация другой пневмококковой конъюгированной вакциной, не установлены. Однако исследования безопасности и иммуногенности с переходом с более низковалентной на более высоковалентную пневмококковую конъюгированную вакцину имеют отношение к препарату Превенар 20. На основании опыта клинического применения и соответствующих рандомизированных контролируемых исследований можно рассмотреть целесообразность рекомендуемого перехода от более низковалентной к более высоковалентной пневмококковой конъюгированной вакцине при рассмотрении возможности иммунизации препаратом Превенар 20 у младенцев и детей, которые еще не завершили серию вакцинаций в младенческом возрасте.

Особые группы пациентов

Отсутствуют данные о применении препарата Превенар 20 в особых группах пациентов.

Имеется опыт клинических исследований препарата Превенар 13 (пневмококковая конъюгированная вакцина, состоящая из 13 полисахаридных конъюгатов, которые также входят в состав препарата Превенар 20) у взрослых и детей с повышенным риском пневмококковой инфекции, включая взрослых с ослабленным иммунитетом и детей с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или у лиц после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также детей с серповидно-клеточной анемией (СКА) (см. разделы 4.4 и 5.1).

На основании этих данных для препарата Превенар 13 рекомендован следующий режим дозирования:

- Лицам с повышенным риском пневмококковой инфекции (например, лицам с СКА или ВИЧ-инфекцией), включая ранее вакцинированных одной или более дозами ППСВ23, рекомендовано введение по крайней мере одной дозы Превенар 13.
- У лиц, перенесших ТГСК, рекомендуемая серия иммунизации Превенар 13 включает 4 дозы по 0,5 мл. Серия первичной иммунизации включает три дозы с введением первой дозы через 3–6 месяцев после ТГСК с интервалом не менее 4 недель между дозами. Введение бустерной дозы рекомендуется через 6 месяцев после введения третьей дозы (см. раздел 5.1).

Рекомендуемый режим дозирования препарата Превенар 13 можно рассматривать при принятии решения об иммунизации препаратом Превенар 20 в популяциях пациентов высокого риска. Информацию по ответам на пневмококковые вакцины у лиц с ослабленным иммунитетом также см. в разделах 4.4. и 5.1.

Способ применения

Только для внутримышечного введения.

Препарат вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Предпочтительным местом проведения вакцинации у младенцев является переднебоковая поверхность бедра (латеральная широкая мышца бедра), а у детей и взрослых - дельтовидная мышца плеча. При невозможности введения в дельтовидную мышцу – препарат вводят в латеральную широкую мышцу бедра (в средней трети). Превенар 20 следует вводить с осторожностью, избегая инъекции в нервы или в области около нервов и в кровеносные сосуды. Инструкции по обращению с препаратом перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Превенар 20 противопоказано:

- гиперчувствительность к действующим веществам препарата, к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., к дифтерийному анатоксину.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Не допускается внутрисосудистое введение препарата Превенар 20.

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов в медицинской карте пациента следует ясно указать название и номер серии введенного препарата.

Гиперчувствительность

Как и в случае со всеми инъекционными вакцинами, соответствующее лечение и наблюдение должно быть легкодоступным в случае возникновения редкой анафилактической реакции после введения вакцины. Для своевременного оказания помощи вакцинированный пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение как минимум 30 мин после иммунизации (в соответствии с общими рекомендациями для вакцин).

Следует воздержаться от введения вакцины, если при первичной вакцинации выявлены тяжелые формы аллергических реакций.

Сопутствующее заболевание

Вакцинацию следует отсрочить у пациентов с острыми и тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой. Однако наличие незначительной инфекции, такой как простуда, не должно приводить к отсрочке вакцинации.

Тромбоцитопения и нарушения свертывания крови

Риск кровотечения у пациентов с нарушениями свертываемости крови необходимо тщательно оценивать перед внутримышечным введением любой вакцины, а также следует рассмотреть возможность подкожного введения, если потенциальная польза явно превысит риски.

Превенар 20 следует применять с осторожностью у лиц с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку у таких пациентов после внутримышечного введения возможно кровотечение.

Защита от пневмококковой инфекции

Превенар 20 будет защищать только от серотипов *Streptococcus pneumoniae*, которые входят в состав препарата, и не будет защищать от других микроорганизмов, которые вызывают инвазивные инфекции, пневмонию или острый средний отит (ОСО). Как и все другие вакцины, Превенар 20 не может обеспечить 100% защиту всех вакцинированных от инвазивной пневмококковой инфекции, пневмонии или ОСО.

Лица с ослабленным иммунитетом

Данные о безопасности и иммуногенности препарата Превенар 20 для лиц из групп с ослабленным иммунитетом отсутствуют. Вопрос о вакцинации должен рассматриваться в индивидуальном порядке.

Исходя из опыта применения пневмококковых вакцин, у некоторых пациентов с нарушениями иммунитета может быть снижен иммунный ответ на препарат Превенар 20. У пациентов с ослабленным иммунным ответом по причине иммунодепрессивной терапии, наличия генетического дефекта, ВИЧ-инфекции или по другим причинам может наблюдаться ослабленный гуморальный ответ на активную иммунизацию. Клиническая значимость этого явления неизвестна.

Имеются данные о безопасности и иммуногенности препарата Превенар 13 (пневмококковой конъюгированной вакцины, состоящей из 13 полисахаридных конъюгатов, общих с Превенар 20) для ограниченного числа лиц с ВИЧ-инфекцией, СКА или после ТГСК (см. разделы 4.8 и 5.1). Препарат Превенар 20 следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

У взрослых во всех исследованных возрастных группах соблюдены формальные критерии иммунологической эквивалентности, хотя при применении препарата Превенар 20 наблюдались более низкие средние геометрические титры для большинства серотипов по сравнению с препаратом Превенар 13 (см. раздел 5.1). Клиническая значимость этого наблюдения для лиц с ослабленным иммунитетом неизвестна.

Вспомогательное вещество

Препарат Превенар 20 содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. практически не содержит натрия.

Дети

Как и для любой другой инъекционной вакцины, при проведении первичной иммунизации глубоко недоношенных младенцев (рожденных на или до 28-й недели беременности) и особенно детей с незрелостью дыхательных путей в анамнезе, следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхания в течение 48–72 ч после вакцинации. Поскольку польза от вакцинации этой группы младенцев является высокой, воздерживаться от вакцинации или откладывать ее не следует.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Разные инъекционные вакцины всегда следует вводить в разные части тела.

Запрещено смешивать препарат Превенар 20 с другими вакцинами или лекарственными препаратами в одном шприце.

В соответствии с национальными рекомендациями допускается одновременное введение вакцины Превенар 20 с другими вакцинами в рамках Национального календаря профилактических прививок (если применимо) и прививок по эпидемическим показаниям

(кроме БЦЖ) при условии их введения разными шприцами в разные участки тела. При необходимости допускается введение более одной вакцины в одну мышцу, при этом следует сделать отступ между местами инъекции в 2,5 - 3 см, чтобы в случае возникновения местной реакции была возможность дифференцировать, какая вакцина ее вызвала. При необходимости раздельного (не в один календарный день) введения вакцины Превенар 20 и других вакцин, допустим любой интервал между введениями, т.к. вакцина Превенар 20 является инактивированной.

Применение иммуносупрессивной терапии (препараты, подавляющие работу иммунной системы, в т.ч. химиотерапия, некоторые виды иммунобиологической терапии, длительный прием высоких доз кортикостероидов) может снижать иммунный ответ на вакцинацию. Лечащему врачу следует определить целесообразность вакцинации и/или подобрать оптимальные сроки для вакцинации в периоды наименьшей интенсивности лечения.

Дети

В результате клинических исследований было установлено, что у младенцев и детей в возрасте от 6 недель до 5 лет препарат Превенар 20 можно вводить одновременно с любыми из следующих вакцинных антигенов, как в виде моновалентных, так и в составе комбинированных вакцин: дифтерия, столбняк, бесклеточный коклюшный компонент, гепатит В, *Haemophilus influenzae* типа b, инактивированные вакцины против полиомиелита, вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы. Вакцина продемонстрировала благоприятный профиль безопасности при введении с вакцинами против гриппа и ротавируса.

Взрослые в возрасте 18 лет и старше

В результате клинических исследований было установлено, что препарат Превенар 20 можно вводить одновременно с вакциной против сезонного гриппа (4-валентной вакциной, на основе поверхностных антигенов, инактивированной, адьювантной). У пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с высоким риском развития угрожающей жизни пневмококковой инфекции, может быть рассмотрен вопрос об отдельном введении 4-валентной противогриппозной вакцины и препарата Превенар 20 (например, с интервалом около 4 недель). В двойном слепом рандомизированном исследовании (B7471004) у взрослых в возрасте 65 лет и старше иммунный ответ формально был не ниже, однако при одновременном введении с вакциной против сезонного гриппа (4-валентной вакциной, на основе поверхностных антигенов, инактивированной, адьювантной) наблюдались численно более низкие значения титров для всех серотипов пневмококка, входящих в состав препарата Превенар 20, по сравнению с введением только Превенар 20. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Данные об одновременном применении препарата Превенар 20 с другими вакцинами отсутствуют.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Превенар 20 у беременных женщин отсутствуют.

Исследования на животных свидетельствуют об отсутствии прямых и косвенных неблагоприятных токсических эффектов в отношении репродуктивной функции.

Введение препарата Превенар 20 во время беременности следует рассматривать только в тех случаях, когда потенциальная польза перевешивает любые потенциальные риски для матери и плода.

Лактация

Отсутствуют данные о выделении антигенов вакцины или поствакцинальных антител в грудное молоко человека. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата в период грудного вскармливания; при принятии решения следует учитывать пользу для матери и пользу от грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Превенар 20 на репродуктивную функцию у человека отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют об отсутствии прямых или косвенных неблагоприятных эффектов на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Превенар 20 не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, некоторые из реакций, упомянутых в разделе 4.8, могут оказывать временное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Дети

Безопасность препарата Превенар 20 оценивали у 5987 участников в возрасте от 6 недель до 18 лет в четырех рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с активным контролем и в одном несравнительном клиническом исследовании (одно исследование фазы II и четыре исследования фазы III); 3664 участника получили по меньшей мере 1 дозу препарата Превенар 20, и 2323 участника получили препарат Превенар 13 (вакцина сравнения).

Участники в возрасте от 6 недель до 15 месяцев

Клинические исследования проводились у здоровых младенцев и детей в возрасте от 6 недель до 15 месяцев с использованием схемы из 3 доз (исследование фазы III В7471012 [исследование 1012]) или схемы из 4 доз (исследования фазы III В7471011 и В7471013 [исследования 1011 и 1013] и исследование фазы II В7471003 [исследование 1003]). В этих четырех исследованиях с участием младенцев 5156 участников получили по меньшей мере 1 дозу препарата: 2833 пациента получили препарат Превенар 20, а 2323 пациента получили препарат Превенар 13. В общей сложности, приблизительно 90 % участников в каждой группе получили все дозы, включая бустерную (ревакцинация). Во всех исследованиях данные о местных реакциях и системных явлениях собирали после введения каждой дозы, а данные о нежелательных явлениях (НЯ) собирали с момента введения первой дозы и до 1 месяца после последней вакцинации младенцев, а также с момента введения бустерной дозы, и до истечения 1 месяца после ее введения. Серьезные нежелательные явления оценивали в течение 1 месяца после введения последней дозы в исследовании 1012 и 6 месяцев после получения последней дозы в исследованиях 1011, 1013 и 1003.

Препарат Превенар 20 хорошо переносился при введении в 3-дозовой и 4-дозовой сериях в исследуемых популяциях младенцев, при этом отмечалась низкая частота тяжелых местных и системных реакций, и большинство реакций разрешались в течение 1–3 дней.

Процентные доли участников с местными и системными реакциями после введения препарата Превенар 20 были в целом аналогичны таковым после введения препарата Превенар 13. На основании данных, полученных у младенцев, наиболее часто регистрируемыми местными и системными реакциями после получения любой дозы препарата Превенар 20 были раздражительность, сонливость и боль в месте инъекции. В этих исследованиях препарат Превенар 20 применялся одновременно или было разрешено его применение с определенными стандартными вакцинами для пациентов детского возраста (см. раздел 4.5).

Исследование 1012 – основное двойное слепое рандомизированное исследование фазы III с активным контролем, в котором 601 здоровый младенец, родившийся на сроке > 36 недель, со второго месяца жизни (от ≥ 42 до ≤ 112 дней) получал препарат Превенар 20 в рамках 3-дозовой серии. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 10 %) после получения любой дозы препарата Превенар 20 были раздражительность (от 71,0 до 71,9 %), сонливость/повышенная продолжительность сна (от 50,9 до 61,2 %), боль в месте инъекции (от 22,8 до 42,4 %), снижение аппетита (от 24,7 до 39,3 %), покраснение в месте инъекции (от 25,3 до 36,9 %), припухлость в месте инъекции (от 21,4 до 29,8 %) и повышение температуры тела $\geq 38,0$ °C (от 8,9 до 24,3 %). Большинство нежелательных реакций возникали в течение 1–2 дней после вакцинации и имели легкую или среднюю степень тяжести и короткую продолжительность (от 1 до 2 дней).

Исследования 1011, 1013 и 1003 – двойные слепые рандомизированные исследования с активным контролем, в которых участвовало 2232 здоровых младенца, которым вводили препарат Превенар 20 в 4-дозовой серии. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 10 %), наблюдаемыми после получения любой дозы препарата Превенар 20 у младенцев, были раздражительность (от 58,5 до 70,6 %), сонливость/повышенная продолжительность сна (от 37,7 до 66,2 %), боль в месте инъекции (от 32,8 до 45,5 %), снижение аппетита (от 23,0 до 26,4 %), покраснение в месте инъекции (от 22,6 до 24,5 %) и припухлость в месте инъекции (от 15,1 до 17,6 %). Большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными после вакцинации, а тяжелые реакции регистрировались нечасто. В исследовании 1013 местные реакции и системные реакции в подгруппе недоношенных младенцев (111 младенцев, рожденных с 34-й до 37-й недели беременности) были сходными или встречались реже, чем у доношенных младенцев в исследовании. В подгруппе недоношенных младенцев частота любых регистрируемых местных реакций (от 31,7 до 55,3 % в группе препарата Превенар 20 и от 37,9 до 47,1 % в группе препарата Превенар 13) и системных реакций (от 65,0 до 85,5 % в группе препарата Превенар 20 и от 59,4 до 77,4 % в группе препарата Превенар 13).

Частота и степень тяжести нежелательных реакций во всех клинических исследованиях с участием младенцев в целом были сходными в группах препарата Превенар 20 и препарата Превенар 13.

Участники в возрасте от 15 месяцев до 18 лет

В исследовании фазы III В7471014 (исследование 1014) 831 участник в возрасте от 15 месяцев до 18 лет получил однократную дозу препарата Превенар 20 в четырех возрастных группах (209 участников в возрасте от 15 до 24 месяцев; 216 участников в возрасте от 2 до 5 лет; 201 участник в возрасте от 5 до 10 лет; и 205 участников в возрасте от 10 до 18 лет). Участники в возрасте младше 5 лет ранее получили по меньшей мере 3 дозы препарата Превенар 13.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 10 %), наблюдаемыми после введения любой дозы препарата Превенар 20 у участников в возрасте младше 2 лет, были раздражительность (61,8 %), боль в месте инъекции (52,5 %), сонливость/повышенная продолжительность сна (41,7 %), покраснение в месте инъекции (37,7 %), снижение

аппетита (25,0 %), припухлость в месте инъекции (22,1 %) и повышение температуры тела $\geq 38,0$ °C (11,8 %). У участников в возрасте 2 лет и старше наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были боль в месте инъекции (от 66,0 до 82,9 %), боль в мышцах (от 26,5 до 48,3 %), покраснение в месте инъекции (от 15,1 до 39,1 %), повышенная утомляемость (от 27,8 до 37,2 %), головная боль (от 5,6 до 29,3 %) и припухлость в месте инъекции (от 15,6 до 27,1 %).

Участники в возрасте 18 лет и старше

Безопасность препарата Превенар 20 оценивалась у 4552 участников в возрасте 18 лет и старше в шести клинических исследованиях (два фазы I, одно фазы II и три фазы III), и у 2496 участников в контрольных группах.

В ходе исследований фазы III препарат Превенар 20 получили 4263 участника. В их число входили 1798 участников в возрасте от 18 до 49 лет, 334 участника в возрасте от 50 до 59 лет и 2131 участник в возрасте 60 лет и старше (1138 были в возрасте 65 лет и старше). Из участников, получивших препарат Превенар 20 в ходе исследований фазы III, 3639 ранее не получали пневмококковые вакцины, 253 ранее получали препарат Пневмовакс 23 (пневмококковая полисахаридная вакцина [23валентная]; ППСВ23) (в сроки от ≥ 1 до ≤ 5 лет до включения в исследование), 246 участников ранее получали только препарат Превенар 13 (в срок ≥ 6 месяцев до включения в исследование) и 125 ранее получали препарат Превенар 13 с последующим введением ППСВ23 (доза ППСВ23 в срок ≥ 1 года до включения в исследование).

Участники исследования фазы III В7471007 (основное исследование 1007) оценивались на предмет нежелательных явлений в течение 1 месяца после вакцинации и серьезных нежелательных явлений в течение 6 месяцев после вакцинации. В исследование были включены 447 участников в возрасте от 18 до 49 лет, 445 в возрасте от 50 до 59 лет, 1985 в возрасте от 60 до 64 лет, 624 в возрасте от 65 до 69 лет, 319 в возрасте от 70 до 79 лет и 69 в возрасте ≥ 80 лет.

У участников в возрасте от 18 до 49 лет в исследовании 1007 и исследовании В7471008 фазы III (исследование согласованности партий 1008) наиболее часто регистрировались следующие нежелательные реакции: боль в месте инъекции (79,2 %), боль в мышцах (62,9 %), повышенная утомляемость (46,7 %), головная боль (36,7 %) и боль в суставах (16,2 %). У участников в возрасте от 50 до 59 лет в исследовании 1007 наиболее часто регистрировались следующие нежелательные реакции: боль в месте инъекции (72,5 %), боль в мышцах (49,8 %), повышенная утомляемость (39,3 %), головная боль (32,3 %) и боль в суставах (15,4 %). У участников в возрасте от ≥ 60 лет в исследовании 1007 наиболее часто регистрировались следующие нежелательные реакции: боль в месте инъекции (55,4 %), боль в мышцах (39,1 %), повышенная утомляемость (30,2 %), головная боль (21,5 %) и боль в суставах (12,6 %). Обычно реакции имели легкую или среднюю степень тяжести и разрешались в течение нескольких дней после вакцинации.

В исследовании В7471006 фазы III (исследование 1006) оценивали препарат Превенар 20 у лиц в возрасте ≥ 65 лет с различным статусом в отношении ранее проводимой вакцинации против пневмококка (получавшие ранее ППСВ23, получавшие ранее препарат Превенар 13 или получавшие ранее препарат Превенар 13 с последующим введением ППСВ23). В данном исследовании самые частые нежелательные реакции у участников были схожи по частоте с зарегистрированными у участников в возрасте ≥ 60 лет в исследовании 1007, при этом наблюдалась более высокая частота боли в месте инъекции (61,2 %) у участников, ранее получавших препарат Превенар 13, и боли в суставах (16,8 %) у участников, ранее получавших препарат Превенар 13 с последующим введением ППСВ23.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлено табличное резюме нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе клинических исследований фазы II у младенцев, фазы III в популяциях пациентов детского возраста и взрослых, а также в рамках пострегистрационного применения препарата.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Поскольку препарат Превенар 20 содержит те же 13 серотип-специфических конъюгатов капсульных полисахаридов и те же вспомогательные вещества, что и препарат Превенар 13, нежелательные реакции, уже установленные для препарата Превенар 13, были приняты для препарата Превенар 20. В таблице 1 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе исследований фазы II у младенцев и фазы III в популяциях пациентов детского возраста и взрослых, исходя из самой высокой частоты нежелательных явлений, местных или системных реакций после вакцинации в группе препарата Превенар 20 или в объединенном наборе данных. Данные из клинических исследований у младенцев отражают применение препарата Превенар 20 одновременно с другими стандартными детскими вакцинами. Что касается нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях препарата Превенар 13, но о которых не сообщалось в исследованиях препарата Превенар 20, частота их возникновения неизвестна. В клинических исследованиях профиль безопасности препарата Превенар 20 был аналогичен профилю безопасности препарата Превенар 13.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Представленные в виде таблицы нежелательные реакции из клинических исследований препарата Превенар 20

Системно-органый класс	Нежелательные реакции	Частота		
		Младенцы/дети/подростки		Взрослые пациенты
		От 6 недель до 5 лет	От 5 до 18 лет	
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакция гиперчувствительности, в том числе отек лица, одышка и бронхоспазм	Неизвестно ^а	–	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	Неизвестно ^б	Неизвестно ^д
Психические нарушения	Раздражительность	Очень часто	Неизвестно ^б	–
	Плач	Неизвестно ^а		–
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость/повышенная продолжительность сна	Очень часто	Неизвестно ^б	–
	Судорожные приступы (включая фебрильные судороги)	Нечасто	–	–
	Гипотонический-гипореактивный эпизод	Неизвестно ^а	–	–
	Беспокойный сон/снижение продолжительности сна	Неизвестно ^а	Неизвестно ^б	–

	Головная боль	–	Очень часто	Очень часто	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Часто	Неизвестно ^В	Нечасто ^Д	
	Тошнота	–	–	Нечасто	
	Рвота	Часто	Неизвестно ^В	Нечасто ^Д	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Часто	Неизвестно ^В	Нечасто ^Д	
	Ангioneвротический отек	–	–	Нечасто	
	Крапивница или сыпь, напоминающая крапивницу	Нечасто	Нечасто	–	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в мышцах	–	Очень часто ^Г	Очень часто	
	Боль в суставах	–	Часто ^Е	Очень часто	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Очень часто	Нечасто	Часто	
	Повышение температуры выше 38,9 °С	Часто	–	–	
	Утомляемость	–	Очень часто ^Г	Очень часто	
	Эритема в месте введения препарата	Очень часто	Очень часто	Часто ^Д	
	Уплотнение/отек в месте введения препарата	Очень часто	Очень часто	Часто ^Д	
	Эритема или уплотнение/отек в месте вакцинации (> 2,0–7,0 см)	Очень часто (после бустерной дозы) и детей более старшего возраста [от 2 до < 5 лет])	–	–	–
		Часто (после серий вакцинации в младенческом возрасте)	–	–	–
	Эритема или уплотнение/отек в месте вакцинации (> 7,0 см)	Нечасто	–	–	
	Боль/болезненность в месте введения препарата	Очень часто	Очень часто	Очень часто	
	Боль/болезненность в месте вакцинации, вызывающая ограничение движений конечностью	Часто	Часто	Неизвестно ^Д	
	Зуд в месте введения препарата	–	–	Нечасто	
	Лимфаденопатия	–	–	Нечасто	
	Крапивница в месте введения препарата	–	–	Нечасто	
Озноб	–	–	Нечасто ^Д		

	Гиперчувствительность в месте введения препарата	Редко ⁶		
--	--	--------------------	--	--

- a. Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Превенар 13 у младенцев и детей в возрасте от 6 недель и до 5 лет, с частотой возникновения «очень часто» (беспокойный сон/снижение продолжительности сна), «нечасто» (плач) и «редко» (реакция гиперчувствительности, включая отек лица, одышку, бронхоспазм; гипотонический-гипореактивный эпизод).
- б. НР, которые не регистрировались для препарата Превенар 13, хотя крапивница в месте инъекции, зуд в месте инъекции и дерматит в месте инъекции были зарегистрированы в ходе пострегистрационного применения препарата Превенар 13.
- в. НР, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Превенар 13 у детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет, с частотой возникновения «очень часто» (снижение аппетита; раздражительность; сонливость/повышенная продолжительность сна; беспокойный сон/снижение продолжительности сна) и «часто» (рвота; диарея; сыпь).
- г. НР, регистрируемые только в клинических исследованиях препарата Превенар 20 у детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет.
- д. Явления, зарегистрированные в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов при применении препарата Превенар 13, с частотой «очень часто» ($\geq 1/10$). Снижение аппетита и ограничения движений руки не наблюдались в исследовании фазы III применения препарата Превенар 20 у взрослых, поэтому их частота не известна.

Пострегистрационное наблюдение

Нежелательные реакции, зарегистрированные в период пострегистрационного применения

В таблице 2 приведены нежелательные реакции, о которых спонтанно сообщалось в период пострегистрационного применения препарата Превенар 13 у пациентов детского и взрослого возраста и которые также могут возникать при использовании препарата Превенар 20. Пострегистрационный опыт в отношении безопасности препарата Превенар 13 применим и для препарата Превенар 20, поскольку Превенар 20 содержит все компоненты (полисахаридные конъюгаты и вспомогательные вещества) препарата Превенар 13. Эти сообщения поступали в спонтанном режиме из популяции неопределенного размера, таким образом, невозможно достоверно оценить их частоту или установить для всех реакций причинно-следственную связь с применением препарата.

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в период пострегистрационного применения препарата Превенар 13

Системно-органный класс	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфаденопатия, ограничивающаяся областью, к которой относится место введения препарата
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая/анафилактоидная реакция, включая шок
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Ангioneвротический отек, многоформная эритема
Общие нарушения и реакции в месте введения	Дерматит в месте вакцинации, крапивница в месте вакцинации, зуд в месте введения препарата

Реакции, зарегистрированные спонтанно в период пострегистрационного применения препарата Превенар 13, поэтому их частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных, и она считается неизвестной.

Особые группы пациентов

Дополнительная информация по особым группам пациентов в исследованиях препарата Превенар 13

В соответствии с данными, представленными в таблице 1 у участников в возрасте от 6 до < 18 лет с ВИЧ-инфекцией наблюдается сходная частота нежелательных реакций, за исключением лихорадки (от 11 до 19 %), боли в суставах (от 24 до 42 %), рвоты (от 8 до 18 %), которые регистрировались очень часто. У участников в возрасте ≥ 18 лет с ВИЧ-инфекцией частота нежелательных реакций, представленных в таблице 1, была сходной, за исключением лихорадки (от 5 до 18 %) и рвоты (от 8 до 12 %), которые регистрировались очень часто, и тошноты (от < 1 до 3 %), которая встречалась часто.

У участников в возрасте от 2 до < 18 лет с ТГСК наблюдается сходная частота нежелательных реакций, представленных в таблице 1, за исключением боли в месте вакцинации, вызывающей ограничение движений конечностей (от 5 до 15 %), рвоты (от 6 до 21 %), диареи (от 15 до 32 %) и боли в суставах (от 25 до 32 %), которые регистрировались очень часто. Из таблицы 1 видно, что у участников в возрасте ≥ 18 лет, перенесших ТГСК, наблюдается сходная частота нежелательных реакций, за исключением лихорадки (от 4 до 15 %), рвоты (от 6 до 21 %) и диареи (от 25 до 36 %), которые регистрировались очень часто.

У участников в возрасте от 6 до < 18 лет с СКА, наблюдается сходная частота нежелательных реакций, представленных в таблице 1, за исключением боли в месте введения препарата, вызывающей ограничение движений конечностей (от 11 до 16 %), лихорадки (от 21 до 22 %), рвоты (от 13 до 15 %), диареи (от 13 до 25 %) и боли в суставах (от 40 до 45 %), которые регистрировались очень часто.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети

«Интернет»:<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:<https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Передозировка препарата Превенар 20 маловероятна, исходя из формы выпуска в виде предварительно наполненного шприца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вакцины; бактериальные вакцины; вакцины против пневмококковой инфекции.

Код АТХ: J07AL02

Механизм действия

Препарат Превенар 20 содержит капсульные полисахариды 20 серотипов пневмококка. Каждый полисахарид конъюгирован с белком-носителем CRM₁₉₇, изменяющим иммунный ответ на полисахариды с Т-независимого (не использующего Т-лимфоциты) на Т-клеточный (вовлекающий Т-лимфоциты как модуляторы иммунных процессов). Т-клеточный ответ характеризуется более высоким уровнем выработки специфичных антител, усиливающих опсонизацию, фагоцитоз и уничтожение пневмококков и, таким образом, осуществляющих защиту от пневмококковой инфекции. Т-клеточный ответ также характеризуется образованием В-клеток-иммунной памяти, что создает возможность бустерного (усиленного вторичного) ответа на новую встречу с возбудителем инфекции. После введения препарата Превенар 20 нарастает содержание серотип-специфичных антител в сыворотке крови и формируется иммунная память к серотипам, содержащимся в препарате. Требуемые для защиты от пневмококковой инфекции концентрации антител для

каждого серотипа у детей и защитный уровень циркулирующих антител у взрослых точно не определены.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования эффективности препарата Превенар 20 не проводились.

Одобрение препарата Превенар 20 для применения у детей основано на оценке иммунологической эквивалентности с Превенар 13 по совокупной характеристике иммунных ответов у младенцев после получения препарата Превенар 20. Сравнение в соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включало оценку процента участников достигших установленных пороговых концентраций IgG (иммуноглобулин G) и средних геометрических концентраций (СГК) IgG в группах вакцинированных.

Этот подход в значительной степени основан на выявленной в 3 плацебо-контролируемых исследованиях связи между иммуногенностью и эффективностью в отношении инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) при применении либо препарата Превенар (7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины), либо исследуемой 9-валентной конъюгированной с CRM₁₉₇ полисахаридной вакцины. Данные исследования проведены с участием младенцев из индейских племен Навахо и Апачей Белой Горы (кластерное рандомизированное исследование), младенцев из поселения Соуэто, Южно-Африканская Республика, и младенцев, наблюдавшихся в Центре здравоохранения Northern California Kaiser Permanente (НСКР) в Соединенных Штатах Америки (см. раздел «Эффективность препарата Превенар и препарата Превенар 13 у детей» ниже). Вычисленная на основании вышеуказанных исследований определенная в реакции ИФА ВОЗ пороговая концентрация 0,35 мкг/мл серотип-специфических IgG, коррелирующая с защитой от ИПИ, применима только на популяционном уровне и не может использоваться для прогнозирования индивидуальной или серотип-специфической защиты от ИПИ.

Данные по иммуногенности

Клинические исследования препарата Превенар 20 у младенцев, детей и подростков

В двух клинических исследованиях фазы III (исследование 1012, исследование 1011) и в одном клиническом исследовании фазы II (исследование 1003) оценивалась иммуногенность препарата Превенар 20 при 3 х и 4 х дозовой схеме вакцинации младенцев. В одном исследовании фазы III (исследование 1014) с участием детей в возрасте от 15 месяцев до 18 лет оценивалась однократная доза препарата Превенар 20.

Иммунные ответы в виде выработки противопневмококковых IgG после введения 3 доз в рамках 3-дозовой серии вакцинации

В исследовании 1012 в Европе и Австралии иммуногенность препарата Превенар 20 оценивали у младенцев при введении серии из 2 доз первичного вакцинального комплекса и 1 бустерной дозы. В исследование включали младенцев в возрасте второго месяца жизни (от ≥ 42 до ≤ 112 дней), родившихся на сроке беременности > 36 недель. Участники были рандомизированы (1 : 1) для получения либо препарата Превенар 20, либо препарата Превенар 13, при этом первая доза вводилась в возрасте от 42 до 112 дней, вторая доза вводилась приблизительно через 2 месяца, а третья доза вводилась в возрасте от 11 до 12 месяцев. Во время этих визитов участники получали сопутствующие вакцины.

Препарат Превенар 20 вызывает иммунные ответы, оцениваемые по доле участников (в процентах), достигших установленной пороговой концентрации IgG, СГК IgG и СГТ ОФА для всех 20 серотипов, содержащихся в препарате. Наблюдаемые СГК IgG и процент участников, достигших установленных пороговых концентраций IgG через 1 месяц после третьей (последней, ревакцинирующей) дозы Превенар 20, как правило, были сопоставимы

с группой получивших Превенар 13 для 13 общих с Превенар 20 серотипов и выше для 7 дополнительных серотипов (таблица 3).

Через один месяц после введения 2-х доз (вакцинация) наблюдаемые СГК IgG, как правило, были сопоставимы для большинства серотипов с группой сравнения (получивших Превенар 13), а процентные доли участников, достигших установленных пороговых концентраций IgG были в общем ниже для 13 совпадающих серотипов в группе препарата Превенар 20, чем в группе Превенар 13 (таблица 4). Иммунные ответы на дополнительные 7 серотипов после введения второй дозы были выше в группе препарата Превенар 20, чем в группе Превенар 13.

Таблица 3. Доля участников (%), достигших установленной пороговой концентрации IgG и СГК противопневмококковых IgG (мкг/мл) через один месяц после введения дозы 3 из 3-дозовой серии, исследование 1012^a

	Доля участников (%), достигших установленной пороговой концентрации IgG ^б			СГК IgG		
	Превенар 20 N ^б = 493–495	Превенар 13 N ^б = 501–502	Превенар 20 — Превенар 13 % (95 % ДИ) ^г	Превенар 20 N ^б = 493–495 СГК ^д	Превенар 13 N ^б = 501–502 СГК ^д	Превенар 20/Превенар 13 ОСГ ^а (95 % ДИ) ^а
Серотипы						
1	97,2	98,2	-1 (-3,1–0,9)	1,71	2,53	0,67 (0,60–0,75)
3	82,6	93,2	-10,6 (-14,7, -6,7)	0,72	1,09	0,66 (0,59–0,73)
4	99,2	99,2	0 (-1,4–1,3)	4,11	5,36	0,77 (0,68–0,87)
5	98,4	98,0	0,4 (-1,4–2,2)	1,74	2,41	0,72 (0,64–0,81)
6A	98,8	98,8	0 (-1,6–1,5)	7,75	11,82	0,66 (0,57–0,75)
6 B	98,4	97,6	0,8 (-1,1–2,7)	2,64	4,63	0,57 (0,48–0,67)
7F	99,6	100,0	-0,4 (-1,5–0,4)	3,61	4,93	0,73 (0,67–0,80)
9B	99,2	98,8	0,4 (-1,0–1,9)	3,68	5,04	0,73 (0,66–0,81)
14	96,6	98,0	-1,5 (-3,7–0,6)	4,52	5,66	0,80 (0,69–0,92)
18C	99,2	98,2	1 (-0,5–2,7)	2,71	3,61	0,75 (0,67–0,84)
19A	99,6	99,6	0 (-1,1–1,1)	4,51	5,49	0,82 (0,72–0,93)
19F	99,6	99,4	0,2 (-0,9–1,4)	6,19	8,08	0,77 (0,68–0,87)
23F	96,4	97,2	-0,9 (-3,2–1,4)	2,64	4,40	0,60 (0,52–0,69)
Дополнительные серотипы						
8	99,2	3,6	95,6 (93,4–97,1)	3,57	0,03	113,37 (100,05–128,46)
10A	97,8	1,6	96,2 (94,1–97,6)	4,86	0,01	423,02 (372,25–480,73)
11A	98,4	4,6	93,8 (91,3–95,6)	3,74	0,02	229,66 (199,06–264,96)
12F	96,6	0,2	96,4 (94,3–97,7)	1,86	0,01	224,31 (204,73–245,76)
15 B	99,4	4,8	94,6 (92,3–96,3)	13,09	0,02	527,47 (465,44–597,77)

22F	99,2	1,4	97,8 (96,1–98,8)	9,27	0,60	2193,09 (1908,27–2520,41)
33F	98,6	1,8	96,8 (94,8–98,0)	6,37	0,01	530,53 (470,15–598,66)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГК — средние геометрические концентрации; ОСГ — отношение средних геометрических; IgG — иммуноглобулин G; НПКО — нижний предел количественного определения.

Примечание. Вывод по иммунологической эквивалентности для общих серотипов делался, если нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для выраженного в процентах различия (Превенар 20 – Превенар 13) составляла > –10 % или нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для ОСГ (Превенар 20 по отношению к препарату Превенар 13) составляла > 0,5 для этого серотипа.

Примечание. Результаты количественного определения ниже НПКО были установлены на $0,5 \times$ НПКО в этом анализе.

а. Исследование 1012 проводилось в Европе и Австралии.

б. Установленная пороговая концентрация IgG составляла $\geq 0,35$ мкг/мл для всех серотипов, за исключением серотипов 5, 6В и 19А, для которых она составляла $\geq 0,23$ мкг/мл, $\geq 0,10$ мкг/мл и $\geq 0,12$ мкг/мл, соответственно.

в. N — количество участников с валидными концентрациями IgG.

г. Двусторонний ДИ на основании метода Миттинена и Нурминена.

д. СГК, ОСГ и соответствующие 2-сторонние ДИ рассчитывались путем возведения в степень средних значений и средних различий (Превенар 20 — Превенар 13) логарифма концентраций и соответствующих ДИ (на основании t-распределения Стьюдента).

Таблица 4. Доля участников (%), достигших установленной пороговой концентрации противопневмококковых IgG и СГК противопневмококковых IgG (мкг/мл) через один месяц после введения дозы 2 из 3-дозовой серии, исследование 1012^а

	Доля участников (%), достигших установленных пороговых уровней концентрации IgG ^б			СГК IgG		
	Превенар 20 N ^в = 564–567	Превенар 13 N ^в = 561–562	Превенар 20 — Превенар 13 % (95 % ДИ) ^г	Превенар 20 N ^в = 564–567	Превенар 13 N ^в = 561–562	Превенар 20/Превенар 13 ОСГ (95 % ДИ) ^д
	%	%		СГК ^д	СГК ^д	
Серотипы						
1	70,7	84,2	–13,5 (–18,3, –8,7)	0,57	0,93	0,61 (0,54–0,69)
3	58,0	75,8	–17,9 (–23,2, –12,4)	0,41	0,58	0,71 (0,64–0,79)
4	68,6	79,5	–11,0 (–16,0, –5,9)	0,55	0,92	0,60 (0,52–0,69)
5	63,4	76,0	–12,6 (–17,8, –7,2)	0,34	0,56	0,60 (0,52–0,70)
6А	59,5	73,7	–14,1 (–19,5, –8,6)	0,45	0,84	0,54 (0,45, 0,65)
6 В	20,7	36,5	–15,8 (–21,0, –10,6)	0,03	0,06	0,51 (0,43–0,61)
7F	87,6	90,2	–2,6 (–6,3–1,1)	1,02	1,41	0,72 (0,64–0,80)
9В	60,2	74,6	–14,3 (–19,7, –8,9)	0,45	0,77	0,59 (0,50–0,69)
14	78,6	81,9	–3,3 (–7,9–1,4)	1,05	1,28	0,82 (0,70–0,96)
18С	71,0	76,5	–5,5 (–10,6, –0,4)	0,69	0,87	0,79 (0,67–0,92)
19А	92,2	94,0	–1,7 (–4,8–1,3)	0,67	1,13	0,59 (0,51–0,69)

19F	94,3	95,7	-1,4 (-4,0–1,2)	2,21	3,06	0,72 (0,64–0,82)
23F	23,5	41,8	-18,3 (-23,6, -12,9)	0,13	0,25	0,52 (0,44–0,62)
Дополнительные серотипы						
8	96,5	2,9	93,6 (91,2–95,4)	1,62	0,02	91,19 (81,19–102,43)
10A	28,9	2,7	26,3 (22,4–30,3)	0,16	0,02	8,38 (7,20–9,76)
11A	94,2	2,0	92,2 (89,7–94,2)	1,62	0,02	74,53 (65,99–84,17)
12F	30,3	0,2	30,2 (26,5–34,1)	0,15	0,01	17,91 (15,66–20,48)
15 B	94,3	8,5	85,8 (82,5–88,5)	3,33	0,04	83,56 (71,77–97,28)
22F	94,4	2,0	92,4 (89,9–94,3)	2,25	0,01	337,08 (287,86–394,72)
33F	46,8	2,7	44,2 (39,8–48,5)	0,31	0,03	12,19 (10,55–14,09)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГК — средние геометрические концентрации; ОСГ — отношение средних геометрических; IgG — иммуноглобулин G; НПКО — нижний предел количественного определения.

Примечание. Вывод об иммунологической эквивалентности для общих серотипов делался, если нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для выраженного в процентах различия (Превенар 20 – Превенар 13) составляла > -10 % или нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для ОСГ (Превенар 20 по отношению к препарату Превенар 13) составляла > 0,5 для этого серотипа.

Примечание. Результаты количественного определения ниже НПКО были установлены на $0,5 \times$ НПКО в этом анализе.

а. Исследование 1012 проводилось в Европе и Австралии.

б. Установленная пороговая концентрация IgG составляла $\geq 0,35$ мкг/мл для всех серотипов, за исключением серотипов 5, 6В и 19А, для которых она составляла $\geq 0,23$ мкг/мл, $\geq 0,10$ мкг/мл и $\geq 0,12$ мкг/мл соответственно.

в. N — количество участников с валидными концентрациями IgG.

г. Двусторонний ДИ на основании метода Миттинена и Нурминена.

д. СГК, ОСГ и соответствующие 2-сторонние ДИ рассчитывались путем возведения в степень средних значений и средних различий (Превенар 20 — Превенар 13) логарифма концентраций и соответствующих ДИ (на основании t-распределения Стьюдента).

ОФА после введения 2 и 3 доз в 3-дозовой серии иммунизации препаратом Превенар 20

Средние геометрические титры (СГТ) ОФА для 13 общих серотипов через 1 месяц после получения дозы 2 и через 1 месяц после получения дозы 3 в группе препарата Превенар 20, как правило, были сходны с наблюдаемыми СГТ ОФА в группе препарата Превенар 13 для большинства серотипов. Наблюдаемые СГТ ОФА были ниже для серотипа 6В после получения дозы 2 и серотипа 1 после получения дозы 3 в группе препарата Превенар 20. СГТ ОФА были выше после получения дозы 3, чем после получения дозы 2, для всех серотипов. Наблюдаемые СГТ ОФА для 7 дополнительных серотипов, включая серотипы 10А и 12F, через 1 месяц после введения второй дозы и через 1 месяц после введения третьей дозы, были значительно выше в группе препарата Превенар 20, чем в группе препарата Превенар 13 (таблица 5).

Таблица 5. СГТ ОФА противопневмококковых антител через один месяц после первичного комплекса иммунизации и после бустерной дозы в 3-дозовой схеме, исследование 1012^а

	Превенар 20 № = 96–116 после введения дозы 2	Превенар 13 № = 97–118 после введения дозы 2	Превенар 20 № = 72–106 после введения дозы 3	Превенар 13 № = 92–109 после введения дозы 3
--	---	---	---	---

	СГТ ^В (95 % ДИ ^В)	СГТ ^В (95 % ДИ ^В)	СГТ ^В (95 % ДИ ^В)	СГТ ^В (95 % ДИ ^В)
Серотипы				
1	14 (12–16)	23 (19–28)	54 (43–69)	101 (79–129)
3	31 (26–36)	40 (34–47)	99 (84–117)	129 (111–150)
4	333 (270–413)	391 (314–486)	904 (752–1086)	992 (777–1266)
5	21 (18–23)	27 (23–31)	60 (50–72)	82 (66–101)
6А	347 (273–441)	409 (318–527)	1101 (897–1350)	1304 (1018–1671)
6 В	54 (42–71)	105 (76–144)	537 (408–706)	864 (664–1125)
7F	858 (736–1000)	895 (781–1027)	1811 (1553–2112)	2197 (1905–2533)
9В	233 (182–298)	285 (228–358)	3254 (2596–4079)	4544 (3681–5610)
14	287 (215–383)	360 (264–489)	738 (606–899)	926 (751–1142)
18С	588 (467–741)	719 (590–876)	1296 (1048–1602)	1870 (1489–2348)
19А	57 (43–75)	91 (69–121)	754 (627–907)	707 (558–896)
19F	97 (81–116)	117 (94–146)	183 (140–237)	258 (192–347)
23F	59 (42–84)	68 (48–96)	697 (530–917)	975 (734–1296)
Дополнительные серотипы				
8	164 (133–203)	17 (15–18)	1398 (1088–1796)	31 (25–39)
10А	855 (610–1199)	39 (34–44)	3403 (2600–4455)	69 (52–91)
11А	327 (253–423)	49 (47–51)	2966 (2212–3978)	66 (51–85)
12F	4788 (3779–6067)	26 (23–28)	5501 (4499–6725)	29 (25–35)
15 В	846 (605–1183)	17 (15–19)	2676 (1948–3677)	23 (18–30)
22F	4444 (3666–5386)	10 (9–11)	6523 (4848–8777)	17 (13–24)
33F	2373 (1759–3202)	178 (163–195)	11 315 (8107–15 794)	708 (545, 920)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГТ — средний геометрический титр; НПКО — нижний предел количественного определения; ОФА — опсонофагоцитарная активность.

Примечание. Результаты количественного определения ниже НПКО были установлены на $0,5 \times$ НПКО в этом анализе.

Примечание. Титры ОФА определяли в сыворотке крови, полученной от участников из случайно отобранных подгрупп, с целью равного представления групп получения обеих вакцин.

а. Исследование 1012 проводилось в Европе и Австралии.

б. N — количество участников с валидными титрами ОФА.

в. Значения СГТ и 2-сторонних ДИ рассчитывали путем возведения в степень среднего логарифма титров и соответствующих ДИ (на основании t-распределения Стьюдента).

Бустерные ответы после введения последней дозы в 3-дозовой серии вакцинации младенцев
Иммунный ответ на Превенар 20 демонстрирует увеличение СГК IgG и процента участников, достигших установленной пороговой концентрации IgG после получения дозы 3, превышающие концентрации до введения бустерной дозы и уровень антител после введения дозы 2, что указывает на формирование иммунной памяти при 2 дозовой схеме иммунизации младенцев (см. таблицы 3 и 4). Результаты ОФА для всех серотипов демонстрируют характер усиления иммунного ответа через один месяц после введения дозы 3 в сравнении с уровнем перед введением бустерной дозы, схожий с нарастанием концентрации IgG (при этом ОФА подтверждалась по степени нарастания СГТ и процентной доли участников с ≥ 4 -кратным повышением титров ОФА). Таким образом, Превенар 20 вызывает сопоставимый с Превенар 13 иммунный ответ для 13 общих серотипов и 7 дополнительных серотипов после получения третьей (ревакцинирующей) дозы.

Совокупность данных показывает, что иммунный ответ на Превенар 20 при 3-дозовой схеме вакцинации может обеспечить подобную Превенар 13 потенциальную защиту детей от пневмококковой инфекции для всех 20 вакцинных серотипов.

Иммунные ответы после введения 3 и 4 доз в 4-дозовой серии вакцинации младенцев

Клинические исследования по оценке иммуногенности Превенар 20 у младенцев после 4-дозовой серии вакцинации (3 дозы первичного вакцинального комплекса и 1 бустерная доза) в возрасте 2, 4, 6 и в промежутке с 12 до 15 месяцев проводились в 2 рандомизированных исследованиях фазы II (исследование 1003) и фазы III (исследование 1011) в Соединенных Штатах Америки/Пуэрто-Рико.

В исследование 1011 включали здоровых младенцев в возрасте со второго месяца жизни (от ≥ 42 до ≤ 98 дней) на момент подписания информированного согласия, которые родились на сроке беременности > 36 недель. Участники были рандомизированы (1:1) для получения либо препарата Превенар 20, либо препарата Превенар 13 в возрасте приблизительно 2, 4, 6 и в промежутке с 12 до 15 месяцев. Через один месяц после четвертой дозы СГК IgG для препарата Превенар 20 не уступали таковым для препарата Превенар 13 для всех 13 совпадающих серотипов и 7 дополнительных серотипов, при этом самая низкая СГК IgG среди вакцинных серотипов (за исключением серотипа 3) в группе препарата Превенар 13 соответствовала 2-кратному критерию иммунологической эквивалентности. Это также касалось СГК IgG для препарата Превенар 13 через 1 месяц после получения третьей дозы. Процентные доли участников с установленными пороговыми концентрациями серотип-специфических IgG через один месяц после получения третьей дозы соблюдались для 8 из 13 серотипов и не соблюдались из-за наличия небольших отклонений для 4 серотипов (серотипы 1, 4, 9V и 23F) при критерии иммунологической эквивалентности 10%. Шесть из 7 дополнительных серотипов соответствовали критерию иммунологической эквивалентности; серотип 12F не соответствовал статистическому критерию иммунологической эквивалентности. СГК IgG в обеих временных точках и процентные доли участников с установленными пороговыми концентрациями IgG для всех 7 дополнительных серотипов, включая серотип 12F, были намного выше, чем соответствующие ответы на серотипы в группе препарата Превенар 13, что согласуется со статистически более высокими уровнями антител на основании нижних пределов 2-сторонних 95% доверительных пределов (без поправки на множественность). СГТ ОФА для 13 подобранных серотипов через 1 месяц после введения дозы 3 и дозы 4 в группе Превенар 20, как правило, были численно сходны с СГТ ОФА в группе Превенар 13 и имеют сходное распределение. Наблюдаемые СГТ ОФА были значительно выше для 7 дополнительных серотипов в группе Превенар 20, чем в группе Превенар 13. Препарат Превенар 20 вызывает иммунные ответы IgG, которые сопоставимы с ответом на препарат Превенар 13 для 13 подобранных серотипов и 7 дополнительных серотипов после 3 доз первичного вакцинального комплекса и четвертой бустерной дозы. Препарат Превенар 20 также вызывает образование функциональных антител ко всем 20 серотипам, что наблюдалось через 1 месяц после получения дозы 3 и через 1 месяц после получения бустерной дозы - 4. Иммунные ответы на препарат Превенар 20 также демонстрируют усиление после введения дозы 4, указывая на то, что 3 дозы для младенцев вызывали ответ иммунной памяти.

Дети в возрасте от 15 месяцев до 18 лет (исследование 1014)

В многоцентровом несравнительном исследовании (исследование 1014) участников включали в исследование по возрастным группам (приблизительно по 200 участников в каждой группе) для получения однократной дозы препарата Превенар 20, как описано ниже.

Дети в возрасте от 15 месяцев до 5 лет, ранее иммунизированные препаратом Превенар 13

В возрастных группах от 15 до 24 месяцев и от 2 лет до 5 лет участники были ранее вакцинированы 3 или 4 дозами препарата Превенар 13. Повышение концентраций IgG с момента до введения и до истечения 1 месяца после введения препарата Превенар 20 наблюдалось для всех 20 вакцинных серотипов у участников в возрасте от 15 месяцев до 5 лет, которые ранее были иммунизированы препаратом Превенар 13. Наблюдаемые среднегеометрические нарастания степени (кратности) IgG для 7 дополнительных серотипов находились в рамках диапазона от 27,9 до 1847,7, а повышение СГК IgG наблюдалось для всех 20 вакцинных серотипов до и через 1 месяц после введения препарата Превенар 20 (таблица 6). У детей в возрасте от 15 месяцев до 24 месяцев 83,2–100,0 % имели установленные концентрации IgG к 6 из 7 дополнительных серотипов, серотип 12F составлял 40,0 %.

Таблица 6. СГК противопневмококковых IgG у участников в возрасте от 15 месяцев до 5 лет — до и через 1 месяц после вакцинации — популяция, подходящая для оценки иммуногенности — исследование 1014^а

	От ≥ 15 до < 24 месяцев N ^б = 186–190		От ≥ 2 до < 5 лет N ^б = 179–183	
	до вакцинации СГК ^в (95 % ДИ ^в)	после вакцинации СГК ^в (95 % ДИ ^в)	до вакцинации СГК ^в (95 % ДИ ^в)	после вакцинации СГК ^в (95 % ДИ ^в)
Серотипы				
1	0,43 (0,37–0,49)	1,46 (1,28–1,67)	0,20 (0,17–0,24)	4,21 (3,62–4,90)
3	0,14 (0,12–0,16)	0,54 (0,47–0,61)	0,08 (0,06–0,10)	1,21 (1,04–1,42)
4	0,61 (0,52–0,72)	2,59 (2,27–2,96)	0,30 (0,25–0,37)	8,37 (7,28–9,62)
5	0,43 (0,36–0,50)	1,53 (1,32–1,77)	0,18 (0,15–0,22)	5,09 (4,32–5,99)
6A	1,61 (1,38–1,88)	7,59 (6,67–8,63)	0,71 (0,58–0,88)	31,99 (27,85–36,75)
6 B	0,85 (0,71–1,02)	4,27 (3,69–4,94)	0,52 (0,42–0,63)	17,78 (15,43–20,48)
7F	1,17 (1,03–1,33)	3,53 (3,16–3,94)	0,51 (0,44–0,60)	6,42 (5,69–7,24)
9B	0,71 (0,61–0,83)	2,70 (2,35–3,09)	0,35 (0,28–0,42)	7,94 (6,83–9,24)
14	1,53 (1,31–1,79)	4,42 (3,82–5,12)	0,66 (0,53–0,81)	14,60 (12,44–17,13)
18C	0,65 (0,55–0,76)	2,69 (2,32–3,12)	0,26 (0,21–0,32)	7,07 (6,01–8,32)
19A	0,47 (0,38–0,58)	3,29 (2,89–3,76)	0,52 (0,40–0,68)	12,48 (10,76–14,48)
19F	0,80 (0,67–0,94)	4,16 (3,61–4,79)	0,56 (0,44–0,71)	12,50 (10,48–14,91)
23F	0,96 (0,79–1,18)	5,35 (4,55–6,30)	0,90 (0,71–1,15)	16,18 (13,75–19,04)
Дополнительные серотипы				
8	0,04 (0,03–0,05)	4,66 (4,17–5,22)	0,05 (0,04–0,06)	5,08 (4,45–5,80)
10A	0,01 (0,01–0,02)	1,23 (1,02–1,48)	0,03 (0,02–0,03)	2,76 (2,28–3,34)
11A	0,03 (0,02–0,03)	1,61 (1,40–1,86)	0,06 (0,04–0,08)	2,64 (2,25–3,09)
12F	0,01 (0,01–0,01)	0,22 (0,18–0,27)	0,01 (0,01–0,01)	0,38 (0,31–0,46)
15 B	0,02 (0,02–0,03)	1,17 (0,97–1,40)	0,05 (0,04–0,07)	3,96 (3,12–5,03)
22F	0,01 (0,00–0,01)	9,57 (8,12–11,29)	0,02 (0,01–0,02)	12,46 (10,82–14,35)
33F	0,02 (0,01–0,02)	1,91 (1,60–2,27)	0,04 (0,03–0,05)	3,16 (2,63–3,79)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГК — средняя геометрическая концентрация; IgG — иммуноглобулин G; НПКО — нижний предел количественного определения.

Примечание. Результаты количественного определения ниже НПКО были установлены на $0,5 \times$ НПКО в этом анализе.

а. Исследование 1014 проводилось в Соединенных Штатах Америки.

б. N — количество участников с валидными концентрациями IgG в заданной временной точке отбора образцов.

в. СГК и 2-сторонние ДИ рассчитывались путем возведения в степень среднего логарифма концентраций и соответствующих ДИ (на основании t-распределения Стьюдента).

Дети в возрасте от 5 до 18 лет, ранее невакцинированные или вакцинированные препаратом Превенар 13

В возрастных группах от 5 до 10 лет и от 10 до 18 лет участники могли быть не вакцинированы или ранее вакцинированы Превенар 13. Препарат Превенар 20 вызывал устойчивые иммунные ответы IgG и ОФА на 20 вакцинных серотипов после однократной дозы у участников в возрасте от 5 до 18 лет. Среднегеометрическое нарастание степени (кратности) значений ОФА находились в рамках диапазона от 11,5 до 499,0 для 7 дополнительных серотипов, а увеличение СГТ на основании ОФА наблюдалось для всех 20 вакцинных серотипов (таблица 7).

Таким образом, ожидается, что однократная доза препарата Превенар 20, вводимая участникам в возрасте от 15 месяцев до 18 лет, будет вызывать защитные ответы против пневмококковой инфекции, вызываемой 7 дополнительными серотипами, а также 13 совпадающими серотипами.

Таблица 7. СГТ ОФА противопневмококковых антител у участников в возрасте от 5 до 18 лет — до и через 1 месяц после вакцинации — популяция, подходящая для оценки иммуногенности — исследование 1014^а

	От ≥ 5 до < 10 лет N ^б = 76–175		От ≥ 10 до < 18 лет N ^б = 86–187	
	До вакцинации СГТ ^в (95 % ДИ ^в)	После вакцинации СГТ ^в (95 % ДИ ^в)	До вакцинации СГТ ^в (95 % ДИ ^в)	После вакцинации СГТ ^в (95 % ДИ ^в)
Серотипы				
1	10 (9–11)	548 (455–660)	11 (9–12)	396 (302–519)
3	29 (22–40)	155 (135–178)	19 (14–24)	105 (88–124)
4	43 (27–67)	2328 (1942–2789)	34 (22–51)	2290 (1822–2878)
5	15 (15–15)	385 (324–458)	15 (15–16)	216 (159–294)
6A	74 (51–106)	8268 (6617–10 331)	64 (44–91)	9434 (7616–11 686)
6 B	156 (99–244)	6569 (5367–8040)	237 (155–363)	10 085 (8263–12 309)
7F	541 (410–713)	3981 (3446–4598)	516 (381–698)	3326 (2878–3843)
9B	410 (289–580)	11 717 (9262–14 823)	469 (330–667)	9627 (7492–12 369)
14	246 (172–353)	4610 (3688–5762)	97 (65–145)	3925 (3153–4885)
18C	152 (89–261)	6766 (5585–8197)	73 (45–119)	3617 (2816–4645)
19A	117 (76–181)	2162 (1786–2618)	66 (44–100)	2212 (1801–2717)
19F	91 (66–125)	1095 (810–1479)	57 (44–73)	551 (401–757)
23F	87 (53–145)	2213 (1751–2797)	46 (29–73)	1842 (1391–2439)
Дополнительные серотипы				
8	34 (28–42)	3870 (3302–4535)	35 (28–43)	3125 (2680–3642)
10A	745 (519–1071)	21 102 (17 238–25 833)	554 (395–777)	17 417 (14 301–21 214)
11A	1347 (962–1887)	16 882 (13 650–20 880)	765 (543–1076)	11 677 (9751–13 982)
12F	48 (38–60)	23 860 (19 002–29 959)	46 (36–59)	20 250 (16 861–24 320)
15 B	79 (54–115)	25 729 (19 647–33 695)	45 (33–61)	21 496 (16 697–27 672)
22F	259 (170–394)	33 615 (26 198–43 130)	243 (161–366)	27 922 (22 622–34 463)
33F	3334 (2847–3905)	45 921 (36 768–57 353)	2895 (2448–3424)	32 363 (26 219–39 946)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГТ — средний геометрический титр; НПКО — нижний предел количественного определения; ОФА — опсонофагоцитарная активность.

Примечание. Титры ОФА для всех серотипов определяли в сыворотке от случайно отобранных подгрупп участников, за исключением 7 дополнительных серотипов среди участников в возрасте от ≥ 5 и до < 18 лет, которые определялись во всех доступных образцах.

Примечание. Результаты количественного определения ниже НПКО были установлены на 0,5 × НПКО в этом анализе.

а. Исследование 1014 проводилось в Соединенных Штатах Америки.

б. n — количество участников с валидными титрами ОФА в заданной временной точке отбора образцов.

в. Значения СГТ и 2-сторонних ДИ рассчитывали путем возведения в степень среднего логарифма титров и соответствующих ДИ (на основании t-распределения Стьюдента).

Недоношенные младенцы

Безопасность и переносимость препарата Превенар 20 оценивали в исследовании 1013, которое включало 111 недоношенных младенцев (младенцев, рожденных с 34-й до 37-й недели беременности) в общей популяции исследования. Участники были рандомизированы для получения серии из 4 доз либо препарата Превенар 20 (N = 77), либо препарата Превенар 13 (N = 34). Исследования специально для описания иммуногенности препарата Превенар 20 у недоношенных младенцев не проводились. На основании опыта применения препарата Превенар и препарата Превенар 13 иммунные ответы вызываются у недоношенных младенцев, хотя они могут быть ниже, чем у доношенных младенцев.

Клинические исследования препарата Превенар 20 у взрослых

Три клинических исследования фазы III В7471006, В7471007 и В7471008 (исследование 1006, исследование 1007 и исследование 1008) были проведены в США и Швеции для оценки иммуногенности препарата Превенар 20 у взрослых в различных возрастных группах, а также у лиц, ранее не получавших пневмококковые вакцины или получавших препарат Превенар 13, ППСВ23 или обе вакцины.

В каждое исследование были включены здоровые или иммунокомпетентные лица со стабильным состоянием сопутствующих заболеваний, включая хронические сердечно-сосудистые заболевания, хронические легочные заболевания, заболевания почек, сахарный диабет, хронические заболевания печени, а также опасные для здоровья состояния и поведение (например, курение), которые, как известно, повышают риск развития тяжелой пневмококковой пневмонии и инвазивных пневмококковых инфекций. В основном исследовании (исследование 1007) эти факторы риска были выявлены у 34 %, 32 % и 26 % участников в возрасте 60 лет и старше, 50–59 лет и 18–49 лет соответственно. Стабильное состояние здоровья определялось как состояние здоровья, не требующее значительного изменения терапии в течение предыдущих 6 недель (т. е. перехода на новую категорию терапии в связи с ухудшением заболевания) или госпитализации в связи с ухудшением заболевания в течение 12 недель до введения исследуемой вакцины.

Во всех исследованиях оценивали иммунный ответ, вызванный препаратом Превенар 20 и контрольными пневмококковыми вакцинами, с помощью анализа опсонофагоцитарной активности (ОФА). Анализ ОФА позволяет определить уровень функциональных антител к *S. pneumoniae*.

Сравнение иммунного ответа на препараты Превенар 20, Превенар 13 и ППСВ23

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании иммунологической эквивалентности с активным контролем (основное исследование 1007) препарата Превенар 20, которое проводилось в Соединенных Штатах Америки и Швеции, пациентов в возрасте 18 лет и старше, ранее не получавших пневмококковую вакцину, включали в 1 из 3 когорт в зависимости от их возраста на момент включения в исследование (от 18 до 49 лет, от 50 до 59 лет и ≥ 60 лет) и рандомизировали для получения препарата Превенар 20 или контроля. Участники в возрасте 60 лет и старше были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения препарата Превенар 20 (n = 1507) с последующим введением через 1 месяц плацебо в виде изотонического раствора натрия хлорида или препарата Превенар 13 (n = 1490) с введением ППСВ23 через 1 месяц. Участники в возрасте от 18 до 49 лет и от 50 до 59 лет были рандомизированы (соотношение 3 : 1) для получения препарата Превенар 20 (18–49 лет: n = 335; 50–59 лет: n = 334) или Превенар 13 (18–49 лет: n = 112; 50–59 лет: n = 111).

СГТ ОФА серотип-специфических антител определяли перед первой вакцинацией и через 1 месяц после каждой вакцинации. Иммунологическая эквивалентность Превенар 20 по

сравнению с контрольной вакциной для конкретного серотипа определялась, если по результатам оценки СГТ ОФА через 1 месяц после вакцинации нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для отношения СГТ (Превенар 20/Превенар 13; Превенар 20/ППСВ23) для этого серотипа была больше 0,5.

У участников в возрасте 60 лет и старше иммунный ответ, индуцированный препаратом Превенар 20 на все 13 соответствующих серотипов, был не ниже иммунного ответа, индуцированного препаратом Превенар 13 на те же серотипы через 1 месяц после вакцинации. В целом, при использовании препарата Превенар 20 наблюдались более низкие средние геометрические значения титра у соответствующих серотипов по сравнению с СГТ пациентов, получавших препарат Превенар 13 (таблица 8), однако клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Иммунный ответ, индуцированный препаратом Превенар 20 против 6/7 дополнительных серотипов, был не ниже иммунного ответа, индуцированного ППСВ23 против тех же серотипов через 1 месяц после вакцинации. Ответ на серотип 8 не соответствовал установленному статистическому критерию иммунологической эквивалентности (нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для отношения СГТ составила 0,49 вместо > 0,50) (таблица 8). Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Дополнительный анализ по другим конечным точкам для серотипа 8 в группе препарата Превенар 20 показал благоприятные результаты. К ним относятся среднегеометрическое нарастание степени (кратности) 22,1 от уровня до вакцинации до значения через 1 месяц после вакцинации, 77,8 % участников достигали ≥ 4 -кратного увеличения титров ОФА от уровня до вакцинации до значения по истечении 1 месяца после вакцинации, а 92,9 % участников достигали титров ОФА \geq НПКО через 1 месяц после вакцинации.

Таблица 8. СГТ ОФА через 1 месяц после вакцинации у участников в возрасте 60 лет и старше, получивших препарат Превенар 20, по сравнению с участниками, получившими препарат Превенар 13 для 13 соответствующих серотипов и получившими ППСВ23 для 7 дополнительных серотипов (исследование 1007)^{а,б,в,г}

	Превенар 20 (N = 1157–1430)	Превенар 13 (N = 1390–1419)	ППСВ23 (N = 1201–1319)	Сравнение препаратов	
	СГТ ^а	СГТ ^а	СГТ ^а	Соотношение СГТ ^а	95 % ДИ ^а
Серотип					
1	123	154		0,80	0,71–0,90
3	41	48		0,85	0,78–0,93
4	509	627		0,81	0,71–0,93
5	92	110		0,83	0,74–0,94
6A	889	1165		0,76	0,66–0,88
6 B	1115	1341		0,83	0,73–0,95
7F	969	1129		0,86	0,77–0,96
9B	1456	1568		0,93	0,82–1,05
14	747	747		1,00	0,89–1,13
18C	1253	1482		0,85	0,74–0,97
19A	518	645		0,80	0,71–0,90
19F	266	333		0,80	0,70–0,91
23F	277	335		0,83	0,70–0,97
Дополнительные серотипы					
8	466		848	0,55	0,49–0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63–2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52–2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27–1,72
15 B	2398		769	3,12	2,62–3,71

Таблица 8. СГТ ОФА через 1 месяц после вакцинации у участников в возрасте 60 лет и старше, получивших препарат Превенар 20, по сравнению с участниками, получившими препарат Превенар 13 для 13 соответствующих серотипов и получившими ППСВ23 для 7 дополнительных серотипов (исследование 1007)^{а,б,в,г}

	Превенар 20 (N = 1157–1430)	Превенар 13 (N = 1390–1419)	ППСВ23 (N = 1201–1319)	Сравнение препаратов	
	СГТ ^а	СГТ ^а	СГТ ^а	Соотношение СГТ ^а	95 % ДИ ^а
22F	3666		1846	1,99	1,70–2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21–1,57

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГТ — средний геометрический титр; НПКО — нижний предел количественного определения; N — количество участников; ОФА — опсонофагоцитарная активность; ППСВ23 — пневмококковая полисахаридная вакцина (23-валентная).

- а. Исследование 1007 проводилось в США и Швеции.
- б. Иммунологическая эквивалентность по серотипу считалась достигнутой, если нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для отношения СГТ (отношение Превенар 20/препарат сравнения) превышала 0,5 (2-кратный критерий иммунологической эквивалентности).
- в. Результаты анализа меньше НПКО установлены на уровне $0,5 \times$ НПКО.
- г. Популяция для оценки иммуногенности.
- д. СГТ и отношения СГТ, а также соответствующие 2-сторонние ДИ были основаны на анализе логарифмически преобразованных титров, определенных по ОФА, с использованием регрессионной модели с учетом группы вакцины, пола, статуса курения, возраста на момент вакцинации в годах и исходных логарифмически преобразованных титров, определенных по ОФА.

Иммуногенность у участников в возрасте от 18 до 59 лет

В исследовании 1007 участники в возрасте от 50 до 59 лет и от 18 до 49 лет были рандомизированы в соотношении 3 : 1 для получения одной дозы препарата Превенар 20 или Превенар 13. Серотип-специфические СГТ ОФА определяли до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации. При использовании обеих вакцин более выраженный иммунный ответ наблюдался у молодых участников по сравнению с более старшими участниками. Для подтверждения показаний для применения у взрослых в возрасте от 18 до 49 лет и от 50 до 59 лет проведен анализ иммунологической эквивалентности препарата Превенар 20 в младшей возрастной группе по сравнению таковой у участников в возрасте от 60 до 64 лет по каждому серотипу. Иммунологическая эквивалентность считалась доказанной, если нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для соотношения СГТ (Превенар 20 у участников в возрасте 18–49 лет/60–64 лет и в возрасте 50–59 лет/60–64 лет) для каждого из 20 серотипов была $> 0,5$. Препарат Превенар 20 индуцировал иммунный ответ на все 20 серотипов препарата в двух младших возрастных группах, который не уступал ответу участников в возрасте 60–64 лет через 1 месяц после вакцинации (таблица 9).

Хотя в исследовании не планировалось использование активного контроля для оценки иммуногенности, ретроспективный описательный анализ показал в целом более низкие средние геометрические значения титра ОФА через 1 месяц после введения препарата Превенар 20 для соответствующих серотипов по сравнению с препаратом Превенар 13 у участников в возрасте 18–59 лет, однако клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Как отмечалось выше, в данное исследование были включены лица с факторами риска. Во всех исследованных возрастных группах в целом наблюдался более низкий иммунный ответ у участников с факторами риска по сравнению с участниками без факторов риска. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

Таблица 9. Сравнение уровня СГТ ОФА через 1 месяц после введения препарата Превенар 20 у участников в возрасте 18–49 или 50–59 лет и участников в возрасте 60–64 лет (исследование 1007)^{а,б,в,г}

	18–49 лет (N = 251–317)	60–64 года (N = 765–941)	18–49 лет в сравнении с 60–64 года	50–59 лет (N = 266–320)	60–64 года (N = 765–941)	50–59 лет в сравнении с 60–64 года
	СГТ ^д	СГТ ^д	Соотношение СГТ ^д (95 % ДИ) ^д	СГТ ^д	СГТ ^д	Соотношение СГТ ^д (95 % ДИ) ^д
Серотип						
1	163	132	1,23 (1,01–1,50)	136	132	1,03 (0,84–1,26)
3	42	42	1,00 (0,87–1,16)	43	41	1,06 (0,92–1,22)
4	1967	594	3,31 (2,65–4,13)	633	578	1,10 (0,87–1,38)
5	108	97	1,11 (0,91–1,36)	85	97	0,88 (0,72–1,07)
6A	3931	1023	3,84 (3,06–4,83)	1204	997	1,21 (0,95–1,53)
6 B	4260	1250	3,41 (2,73–4,26)	1503	1199	1,25 (1,00–1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,30–1,91)	1047	1173	0,89 (0,74–1,07)
9B	6041	1727	3,50 (2,83–4,33)	1726	1688	1,02 (0,83–1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93–2,96)	926	742	1,25 (1,01–1,54)
18C	4460	1395	3,20 (2,53–4,04)	1805	1355	1,33 (1,06–1,68)
19A	1415	611	2,31 (1,91–2,81)	618	600	1,03 (0,85–1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76–2,68)	287	290	0,99 (0,80–1,22)
23F	1559	325	4,80 (3,65–6,32)	549	328	1,68 (1,27–2,22)
Дополнительные серотипы						
8	867	508	1,71 (1,38–2,12)	487	502	0,97 (0,78–1,20)
10A	4157	2570	1,62 (1,31–2,00)	2520	2437	1,03 (0,84–1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04–1,68)	6417	5249	1,22 (0,96–1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51–2,41)	3445	3105	1,11 (0,88–1,39)
15 B	4601	3019	1,52 (1,13–2,05)	3356	2874	1,17 (0,88–1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,30–2,20)	3808	4228	0,90 (0,69–1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,10–1,79)	5571	5445	1,02 (0,81–1,30)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГТ — средний геометрический титр; НПКО — нижний предел количественного определения; N — количество участников; ОФА — опсонофагоцитарная активность; ППСВ23 — пневмококковая полисахаридная вакцина (23-валентная).

- а. Исследование 1007 проводилось в США и Швеции.
- б. Иммунологическая эквивалентность по серотипу считалась достигнутой, если нижняя граница 2-стороннего 95 % ДИ для отношения СГТ (соотношение младшей возрастной группы к группе 60–64 лет) превышала 0,5 (2-кратный критерий иммунологической эквивалентности).
- в. Результаты анализа меньше НПКО установлены на уровне $0,5 \times$ НПКО.
- г. Популяция для оценки иммуногенности.
- д. СГТ, отношения СГТ и соответствующие 2-сторонние ДИ были основаны на анализе логарифмически преобразованных титров, определенных по ОФА, с использованием регрессионной модели с учетом возрастной группы, пола, статуса курения и исходных логарифмически преобразованных титров, определенных по ОФА. Сравнение между участниками в возрасте 18–49 лет и 60–64 лет, а также между участниками в возрасте 50–59 лет и 60–64 лет было основано на отдельных регрессионных моделях.

Иммуногенность Превенар 20 у взрослых, ранее получавших пневмококковую вакцину

В рандомизированном открытом клиническом исследовании фазы III (исследование 1006) изучен иммунный ответ на препарат Превенар 20 у участников в возрасте 65 лет и старше, ранее вакцинированных вакцинами ППСВ23, Превенар 13 или Превенар 13 с последующей вакцинацией ППСВ23. Участников, ранее получавших препарат Превенар 13 (только Превенар 13 или с последующей вакцинацией ППСВ23), включали в исследование в центрах в США, тогда как участников, ранее получавших только вакцину ППСВ23, также включали в исследование в центрах в Швеции (35,5 % участников в этой категории). Препарат Превенар 20 индуцировал иммунный ответ на все 20 серотипов препарата у участников в возрасте 65 лет и старше, ранее получавших пневмококковую вакцину (таблица 10). Иммунный ответ был ниже у участников обеих групп, которые ранее получали вакцину ППСВ23.

Таблица 10. СГТ ОФА противопневмококковых антител до вакцинации и через 1 месяц после введения Превенар 20 у участников в возрасте 65 лет и старше, ранее получавших пневмококковую вакцину (исследование 1006)^{а,б,в,г}

	Участники, ранее получавшие только ППСВ23		Участники, ранее получавшие только Превенар 13		Участники, ранее получавшие Превенар 13 и ППСВ23	
	До вакцинации (N = 208–247)	После вакцинации (N = 216–246)	До вакцинации (N = 210–243)	После вакцинации (N = 201–243)	До вакцинации (N = 106–121)	После вакцинации (N = 102–121)
	СГТ (95 % ДИ) ^д	СГТ (95 % ДИ) ^д	СГТ (95 % ДИ) ^д	СГТ (95 % ДИ) ^д	СГТ (95 % ДИ) ^д	СГТ (95 % ДИ) ^д
Серотип						
1	24 (20–28)	51 (42–62)	34 (28–41)	115 (96–138)	42 (32–56)	82 (61–110)
3	13 (11–15)	31 (27–36)	15 (13–18)	54 (47–63)	20 (17–25)	39 (32–48)
4	29 (23–35)	150 (118–190)	67 (53–84)	335 (274–410)	73 (53–101)	194 (143–262)
5	27 (24–31)	63 (53–75)	38 (32–44)	87 (73–104)	47 (37–59)	83 (65–108)
6A	57 (46–70)	749 (577–972)	125 (99–158)	1081 (880–1327)	161 (116–224)	1085 (797–1478)
6B	107 (86–133)	727 (574–922)	174 (138–219)	1159 (951–1414)	259 (191–352)	1033 (755–1415)
7F	156 (132–184)	378 (316–452)	210 (175–251)	555 (467–661)	206 (164–258)	346 (277–432)
9B	203 (171–241)	550 (454–667)	339 (282–408)	1085 (893–1318)	352 (270–459)	723 (558–938)
14	212 (166–270)	391 (315–486)	282 (224–356)	665 (554–798)	336 (238–473)	581 (434–777)

18C	173 (137–218)	552 (445–684)	219 (177–272)	846 (693–1033)	278 (209–369)	621 (470–821)
19A	82 (66–100)	239 (197–288)	124 (100–153)	365 (303–440)	182 (141–235)	341 (264–439)
19F	61 (52–71)	159 (131–192)	89 (74–107)	242 (199–294)	120 (94–154)	218 (168–282)
23F	23 (18–28)	152 (115–199)	48 (37–62)	450 (358–566)	66 (46–94)	293 (204–420)
Дополнительные серотипы						
8	55 (45–67)	212 (172–261)	28 (24–33)	603 (483–753)	139 (99–195)	294 (220–392)
10A	212 (166–269)	1012 (807–1270)	141 (113–177)	2005 (1586–2536)	400 (281–568)	1580 (1176–2124)
11A	510 (396–656)	1473 (1192–1820)	269 (211–343)	1908 (1541–2362)	550 (386–785)	1567 (1141–2151)
12F	147 (112–193)	1054 (822–1353)	53 (43–65)	1763 (1372–2267)	368 (236–573)	1401 (1002–1960)
15 B	140 (104–189)	647 (491–853)	74 (56–98)	1480 (1093–2003)	190 (124–291)	1067 (721–1578)
22F	167 (122–230)	1773 (1355–2320)	60 (45–82)	4157 (3244–5326)	286 (180–456)	2718 (1978–3733)
33F	1129 (936–1362)	2026 (1684–2437)	606 (507–723)	3175 (2579–3908)	1353 (1037–1765)	2183 (1639–2908)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СГТ — средний геометрический титр; НПКО — нижний предел количественного определения; N — количество участников; ОФА — опсонофагоцитарная активность; ППСВ23 — пневмококковая полисахаридная вакцина (23-валентная).

- а. Исследование 1006 проводилось в США и Швеции.
- б. Результаты анализа меньше НПКО установлены на $0,5 \times$ НПКО.
- в. Популяция для оценки иммуногенности.
- г. Открытое применение Превенар 20.
- д. 2-сторонние ДИ на основе распределения t-критерия Стьюдента.

Иммунный ответ в особых группах пациентов

Пациенты с описанными ниже заболеваниями подвержены повышенному риску пневмококковой инфекции.

Исследования у пациентов с СКА, ВИЧ и после трансплантации костного мозга с применением препарата Превенар 20 не проводились.

Доступен опыт из клинических исследований препарата Превенар 13 (пневмококковой конъюгированной вакцине, состоящей из 13 полисахаридных конъюгатов, которые также входят в состав препарата Превенар 20) у взрослых и детей с более высоким риском пневмококковой инфекции, включая взрослых с ослабленным иммунитетом и детей с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также у детей с серповидноклеточной анемией (СКА).

Участники, которые были здоровы или имели стабильные хронические заболевания, не сопровождающиеся нарушениями иммунитета, во всех анализируемых возрастных группах имели более низкий иммунный ответ на Превенар 20 по сравнению с Превенар 13, несмотря на соответствие заранее определенным границам иммунологической эквивалентности. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

Серповидноклеточная анемия (СКА)

В открытом несравнительном исследовании во Франции, Италии, Великобритании, США, Ливане, Египте и Саудовской Аравии с использованием 2 доз Превенар 13, которые

вводились с промежутком в 6 месяцев, проводилось у 158 детей и подростков в возрасте от 6 до < 18 лет с СКА, которые получали ранее вакцинацию одной или несколькими дозами 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины как минимум за 6 месяцев до включения в исследование. Введение первой дозы Превенар 13 приводило к образованию антител, определяемых как по СГК IgG, так и по СГТ ОФА, на уровнях, которые были статистически значимо выше по сравнению с уровнями до вакцинации. После получения второй дозы иммунные ответы были сопоставимы с таковыми после получения первой дозы препарата. Через год после получения второй дозы уровни антител, определяемых как по СГК IgG, так и по СГТ ОФА, были выше, чем уровни до первой дозы Превенар 13, за исключением СГК IgG для серотипов 3 и 5, которые были аналогичны по количеству.

ВИЧ-инфекция

Дети и взрослые, ранее не вакцинированные пневмококковой вакциной

В исследовании 6115A1-3002 (B1851021) 151 ВИЧ-инфицированного участника в возрасте от 6 до < 18 лет и 152 участников в возрасте ≥ 18 лет ($CD4 \geq 200$ клеток/мкл, вирусная нагрузка < 50 000 копий/мл и отсутствие активного заболевания, связанного с синдромом приобретенного иммунодефицита [СПИД]), ранее не вакцинированных против пневмококка, получили 3 дозы Превенар 13. В соответствии с общими рекомендациями в последующем вводилась одна доза ППСВ23. Вакцины вводили с интервалом в один месяц. Иммунные ответы оценивали у 128–133 пригодных для оценки участников в возрасте от 6 до < 18 лет и у 131–137 пригодных для оценки участников в возрасте ≥ 18 лет приблизительно через 1 месяц после введения каждой дозы вакцины. Введение первой дозы Превенар 13 приводило к достижению уровней антител, определяемых как по СГК IgG, так и по СГТ ОФА, которые были статистически значимо выше по сравнению с уровнями до вакцинации. После введения второй и третьей дозы Превенар 13 иммунный ответ был аналогичен или сильнее, чем наблюдаемый после введения первой дозы вакцины.

Взрослые, ранее получавшие вакцину ППСВ23

В исследовании 6115A1-3017 (B1851028) иммунный ответ оценивали у 329 ВИЧ-инфицированных участников в возрасте ≥ 18 лет (количество $CD4^+$ Т-клеток ≥ 200 клеток/мкл и вирусная нагрузка < 50 000 копий/мл), ранее получавших вакцину ППСВ23 не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Участники получили 3 дозы Превенар 13: при включении в исследование, через 6 месяцев и 12 месяцев после введения первой дозы Превенар 13. Введение первой дозы Превенар 13 приводило к достижению уровней антител, определяемых как по СГК IgG, так и по СГТ ОФА, которые были статистически значимо выше по сравнению с уровнями до вакцинации. После введения второй и третьей дозы препарата Превенар 13 иммунный ответ был сопоставим или сильнее, чем наблюдаемый после введения первой дозы вакцины. Участники, получившие ранее 2 и более доз вакцины ППСВ23, продемонстрировали аналогичный иммунный ответ, что и участники, получившие ранее одну дозу.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

В исследовании 6115A1-3003 (B1851022) были включены 61 участник в возрасте от 2 до < 18 лет и 190 участников в возрасте ≥ 18 лет, перенесших аллогенную ТГСК; эти участники получили 3 дозы Превенар 13 с интервалом между дозами не менее 1 месяца. Первую дозу вводили в период от 3 до 6 месяцев после ТГСК. Четвертую (бустерную) дозу Превенар 13 вводили через 6 месяцев после введения третьей дозы. В соответствии с общими рекомендациями была введена одна доза вакцины ППСВ23 через месяц после введения четвертой дозы препарата Превенар 13. Иммунные ответы, измеренные по СГК

IgG, оценивали у 42 из 60 пригодных для оценки участников в возрасте от 2 до < 18 лет и у 130 из 159 пригодных для оценки участников в возрасте ≥ 18 лет приблизительно через 1 месяц после вакцинации. После введения каждой дозы препарата Превенар 13 наблюдали повышение уровня антител. Иммунные ответы после четвертой дозы препарата Превенар 13 были значительно повышены для всех серотипов по сравнению с таковыми после получения третьей дозы, за исключением серотипа 3 в возрастной группе от 2 до < 18 лет. В целом участники в возрасте от 2 до < 18 лет, как правило, имели более высокие значения серотип-специфических иммунных ответов по сравнению с таковыми в возрастной группе ≥ 18 лет.

Это исследование продемонстрировало, что 4 дозы препарата Превенар 13 приводили к выработке IgG в концентрации в сыворотке крови, аналогичной наблюдаемой после введения одной дозы у здоровых участников той же возрастной группы.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательства по представлению результатов исследований препарата Превенар 20 в одной или нескольких подгруппах популяции пациентов детского возраста для предотвращения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* (см. информацию о применении препарата у детей в разделе 4.2).

Эффективность препарата Превенар и препарата Превенар 13 у детей

Инвазивная пневмококковая инфекция (ИПИ)

Опубликованные Управлением здравоохранения Англии данные показали, что через 4 года после введения препарата Превенар в виде 2-дозовой серии первичной вакцины младенцев с бустерной дозой на втором году жизни и 94 % захватом вакцины снижение частоты заболевания в Англии и Уэльсе, вызываемого 7 серотипами, против которых направлена вакцина, составило 98 % (95 % ДИ: 95; 99). Затем через четыре года после перехода на Превенар 13 дополнительное снижение частоты возникновения ИПИ, вызываемой 7 серотипами, присутствующими в Превенар, варьировалось от 76 % у детей младше 2 лет до 91 % у детей в возрасте 5–14 лет. Снижение заболеваемости для каждого из 5 дополнительных серотипов в Превенар 13 (случаев ИПИ, вызванных серотипом 5, не наблюдалось) по возрастным группам показано в таблице 11 и варьировалось от 68 % (серотип 3) до 100 % (серотип 6A) у детей младше 5 лет. Существенное снижение частоты также наблюдалось у пациентов более старших возрастных групп, которые не получали препарат Превенар 13 (популяционный эффект).

Таблица 11. Серотип-специфическое снижение заболеваемости ИПИ в 2013/2014 гг. по сравнению с 2008/2009–2009/2010 гг. (2008/2010 гг.) по возрастным группам в Англии и Уэльсе

	Возраст < 5 лет			Возраст от 5 до 64 лет			Возраст ≥ 65 лет		
	2008–2010 гг. §	2013/2014 гг. §	Снижение частоты возникновения (95 % ДИ*), %	2008–2010 г. §	2013/2014 гг. §	Снижение частоты возникновения (95 % ДИ*), %	2008–2010 гг. §	2013/2014 гг. §	Снижение частоты возникновения (95 % ДИ*), %
Дополнительные серотипы, входящие в Превенар 13									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**

3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**

§ С поправкой на долю серотипированных образцов, отсутствие возрастных данных, сравнение знаменателя с 2009/2010 гг., а также тенденцию в общем уровне инвазивного пневмококкового заболевания до 2009/2010 гг. (после этого поправка на тенденцию не применялась).

* 95 % ДИ, увеличенный на основании интервала Пуассона, исходя из избыточного рассеяния 2,1, наблюдаемого в моделировании данных ИПИ до применения препарата Превенар в 2000–2006 гг.

** $p < 0,005$, охватывающий 6A, где $p = 0,002$

Острый средний отит (ОСО)

В опубликованном исследовании, которое проводилось в Израиле с применением 2-дозовых первичных серий вакцины с бустерной дозой на втором году жизни, влияние препарата Превенар 13 на ОСО было документально подтверждено в популяционной системе активного наблюдения с культивированием жидкости, полученной из среднего уха при тимпаноцентезе, у израильских детей в возрасте младше 2 лет с ОСО.

После введения в практику препарата Превенар, а затем и препарата Превенар 13 наблюдалось уменьшение частоты возникновения с 2,1 до 0,1 случаев на 1000 детей (на 95 %) для серотипов Превенар плюс серотип 6A, а также уменьшение частоты возникновения с 0,9 до 0,1 случаев на 1000 детей (на 89 %) для дополнительных серотипов 1, 3, 5, 7F и 19A в препарате Превенар 13. С июля 2004 года (до введения препарата Превенар) до июня 2013 года (после введения препарата Превенар 13) общая ежегодная частота заболеваемости ОСО, вызванным пневмококковыми инфекциями, снизилась с 9,6 до 2,1 случаев на 1000 детей (на 78 %).

Пневмония

В многоцентровом наблюдательном исследовании (Франция), проведено сравнение периодов до и после перехода с препарата Превенар на Превенар 13, уменьшение общего количества случаев внебольничной пневмонии (ВБП) у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет в отделениях неотложной терапии составило 16 % (с 2060 до 1725 случаев). Наблюдалось уменьшение на 53 % (с 167 до 79 случаев) ($p < 0,001$) случаев ВБП с плевральным выпотом и на 63 % (с 64 до 24 случаев) ($p < 0,001$) случаев микробиологически подтвержденной пневмококковой ВБП. На второй год после введения препарата Превенар 13 общее количество случаев ВБП, вызываемой 6 дополнительно включенными в препарат Превенар 13 серотипами, уменьшилось с 27 до 7 изолятов (на 74 %).

Уменьшение случаев пневмонии любой причинной обусловленности было особенно выраженным среди вакцинированных пациентов младшего возраста: снижение составило 31,8 % (с 757 до 516 случаев) и 16,6 % (с 833 до 695 случаев) у пациентов < 2 лет и в возрасте от 2 до 5 лет соответственно. В ходе исследования частота возникновения у пациентов более старшего возраста, преимущественно не вакцинированных детей (> 5 лет) не изменилась.

В рамках системы продолжающегося мониторинга (с 2004 г. до 2013 г.), проводимого с целью документального подтверждения влияния препарата Превенар, а затем и препарата Превенар 13, на заболеваемость ВБП среди детей младше 5 лет в южном Израиле при применении двух дозовых серий с бустерной дозой на втором году жизни, отмечалось снижение количества визитов к врачу на 68 % (95 % ДИ: 73; 61) и случаев госпитализации на 32 % (95 % ДИ: 39; 22) по поводу альвеолярной ВБП после введения препарата Превенар 13 по сравнению с периодом до введения препарата Превенар.

Влияние на носоглоточное носительство

В наблюдательном исследовании (Франция) у детей с ОСО оценивали изменения в носоглоточном (НГ) носительстве пневмококковых серотипов после введения Превенар, а в последующем — препарата Превенар 13 в иммунизационную практику. Препарат Превенар 13 значительно снизил носоглоточное носительство 6 дополнительных серотипов в целом (и серотипа 6С) и серотипов 6С, 7F, 19А по отдельности в сравнении с препаратом Превенар. Снижение носительства также наблюдалось для серотипа 3 (2,5 % по сравнению с 1,1 %; $p = 0,1$). Носительства серотипов 1 и 5 не наблюдалось.

Влияние вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной на носоглоточное носительство изучали в рандомизированном двойном слепом исследовании у младенцев в Израиле, получавших Превенар 13 или Превенар в возрасте 2, 4, 6 и 12 месяцев. Препарат Превенар 13 значительно снижал частоту новых случаев колонизации носоглотки 6 дополнительными серотипами в совокупности (и серотипом 6С) и серотипами 1, 6А, 6С, 7F, 19А по отдельности в сравнении с препаратом Превенар. Снижения носительства для серотипа 3 не наблюдалось, а для серотипа 5 случаи колонизации были слишком редкими, чтобы можно было оценить влияние. Для 6 из остальных 7 общих серотипов аналогичные показатели частоты колонизации носоглотки наблюдались в обеих группах вакцинации, а для серотипа 19F наблюдалось значительное снижение. В этом исследовании регистрировалось уменьшение *S. pneumoniae* серотипов 19А, 19F и 6А, нечувствительных к ряду антибиотиков. Степень уменьшения варьировалась в диапазоне от 34 % до 62 % в зависимости от серотипа и антибиотика.

Эффективность препарата Превенар у младенцев и детей

Эффективность препарата Превенар оценивали в двух крупных исследованиях: исследование в центре здравоохранения Northern California Kaiser Permanente (NCKP) США

(ИПИ, пневмонии, ОСО) и исследование в Финляндии (FinOM) (ОСО). Оба исследования были рандомизированными, двойными слепыми, активно контролируемые, в которых младенцы были рандомизированы для получения либо препарата Превенар, либо контрольной вакцины (НСКР: конъюгированная с белком CRM менингококковая вакцина к серологической группе С (MnCC); FinOM: вакцина против гепатита В) в виде четырех-дозовой серии в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 месяцев. Результаты оценки эффективности из этих исследований (для ИПИ, пневмонии и ОСО) представлены ниже (таблица 12).

Таблица 12. Резюме результатов оценки эффективности 7-валентной вакцины Превенар¹

Испытание	N	VE ²	95 % ДИ
НСКР: ИПИ, вызванная вакцинными серотипами ³	30 258	97 %	85–100
НСКР: пневмония рентгенологически подтвержденная	23 746	35 %	4–56
НСКР: острый средний отит (ОСО) ⁴	23 746		
Общее количество эпизодов		7 %	4–10
Рецидивирующий ОСО (3 эпизода за 6 месяцев, или 4 эпизода за 1 год)		9 %	3–15
Рецидивирующий ОСО (5 эпизодов за 6 месяцев или 6 эпизодов за 1 год)		23 %	7–36
Установление тимпаностомической трубки		20 %	2–35
Исследование FinOM: ОСО	1662		
Общее количество эпизодов		6 %	–4–16
Все пневмококковые ОСО		34 %	21–45
ОСО, вызываемый вакцинными серотипами		57 %	44–67

1. В соответствии с протоколом.
2. Эффективность вакцины.
3. С октября 1995 г. до 20 апреля 1999 г.
4. С октября 1995 г. до 30 апреля 1998 г.

5.2. Фармакокинетические свойства

Неприменимо.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показали какой-либо особой опасности для человека на основании традиционных исследований токсичности при многократном введении препарата, репродуктивной и эмбриофетальной токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
 Янтарная кислота
 Полисорбат 80
 Вода для инъекций

Информация об адъюванте см. в разделе 2.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

24 месяца

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С). Не замораживать.

Предварительно наполненные шприцы следует хранить в холодильнике в горизонтальном положении, чтобы свести к минимуму время ресуспендирования.

Если препарат был заморожен, его следует утилизировать.

Препарат Превенар 20 следует использовать как можно скорее после извлечения из холодильника.

Данные по стабильности показывают, что препарат стабилен в течение 96 часов при хранении при температуре от 8 до 25 °С или в течение 72 часов при хранении при температуре от 0 до 2 °С. К концу этих сроков препарат Превенар 20 должен быть уже использован или его следует утилизировать.

Эти данные являются рекомендациями для медицинских работников только на случай временных температурных отклонений.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл в шприц вместимостью 1 мл из бесцветного стекла (тип I).

Шприц с препаратом в комплекте с иглой помещают в герметичный термоформованный лоток. 1 лоток вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия

или

5 шприцев помещают в герметичный термоформованный лоток. 2 лотка по 5 шприцев и 10 игл в контурной упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

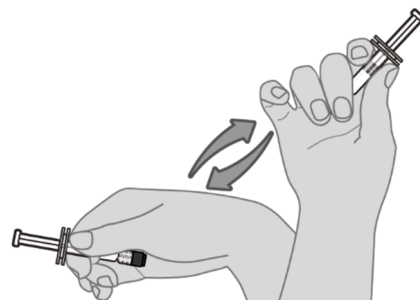
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и работы с ним

Во время хранения в содержащем суспензию предварительно наполненном шприце можно наблюдать белый осадок и прозрачную надосадочную жидкость. Предварительно наполненные шприцы следует хранить в горизонтальном положении, чтобы свести к минимуму время ресуспендирования.

Подготовка к введению препарата

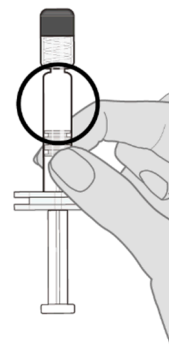
Этап 1. Ресуспендирование вакцины

Удерживайте предварительно наполненный шприц горизонтально между большим и указательным пальцами и энергично встряхивайте, пока содержимое шприца не превратится в гомогенную суспензию белого цвета. Не используйте вакцину, если ее не удастся ресуспендировать.



Этап 2. Визуальная оценка

Перед введением препарата визуально осмотрите его на наличие крупных механических включений или изменения цвета. Не используйте препарат, если обнаружены крупные механические включения или изменение цвета. Если вакцина не представляет собой гомогенную суспензию белого цвета, повторите этапы 1 и 2.



Этап 3. Снимите колпачок шприца

Снимите колпачок шприца с адаптера с люэровским соединением, медленно поворачивая колпачок против часовой стрелки, удерживая адаптер с люэровским соединением.



Примечание. Следует соблюдать осторожность, чтобы исключить нажатие на выдвинутый шток поршня при снятии колпачка со шприца.

Этап 4. Присоедините стерильную иглу

Присоедините иглу, предназначенную для внутримышечного введения, к предварительно наполненному шприцу, удерживая адаптер с люэровским соединением и поворачивая иглу по часовой стрелке.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки
Пфайзер Инк.
66 Hudson Boulevard East,
New York, NY 10001-2192, USA
Тел.: +1 (212) 733-23-23
<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл. почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл. почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Превенар 20 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.