

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «4» мая 2017 г.
№ N008084

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Бустрикс®**

Вакцина комбинированная бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная
адсорбированная жидкая (А₆КДС)

Торговое название

Бустрикс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Суспензия для инъекций, 0.5 мл/доза

Состав

0.5 мл суспензии содержат

активные вещества: дифтерийного анатоксина не менее 2 международных единиц (МЕ), столбнячного анатоксина не менее 20 МЕ, 3 антигена *Bordetella pertussis*: коклюшного анатоксина 8 мкг, филаментозного гемагглютинина 8 мкг и 2,5 мкг пертактина (белок наружной мембраны 69 кДа),

вспомогательные вещества: алюминий (в виде соединений алюминия), натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание

Мутная жидкая суспензия белого цвета, разделяющаяся при стоянии на белый осадок и бесцветную надосадочную жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Вакцины. Противобактериальные вакцины. Противокклюшные вакцины. Коклюшный очищенный антиген в комбинации с токсином.

Код АТС J07AJ52

Иммунологические свойства

Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная бесклеточная адсорбированная жидкая.

Вакцина содержит дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин и три очищенных коклюшных антигена [коклюшный анатоксин (РТ), филаментозный гемагглютинин (ФНА) и 69 кД наружного мембранного белка (пертактин)], адсорбированные на соединениях алюминия (алюминия фосфате и алюминия гидроксиде).

Токсины дифтерии и столбняка, полученные из культур *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, очищаются и детоксифицируются. Бесклеточные коклюшные компоненты вакцины (РТ, ФНА и пертактин) получены в результате выращивания I фазы культуры *Bordetella pertussis*, из которой экстрагируются, очищаются и обрабатываются формальдегидом коклюшный анатоксин (РТ), филаментозный гемагглютинин (ФНА) и пертактин. Коклюшный анатоксин (РТ) проходит процесс необратимой детоксификации.

Бустрикс® соответствует требованиям ВОЗ по производству биологических субстанций и дифтерийных столбнячных вакцин.

При производстве вакцины не используются субстанции человеческого происхождения.

Иммунный ответ

Результаты иммунного ответа на дифтерийный, столбнячный и коклюшный компоненты представлены в таблице на основании клинических данных, полученных по истечении месяца после введения бустерной дозы вакцины:

Антиген	Ответ ⁽¹⁾	Взрослые и подростки от 10 лет СП ⁽²⁾ N=1694 (% вакцинированных)	Дети от 4 до 9 лет СП ⁽²⁾ N=415 (% вакцинированных)
Дифтерийный компонент	≥ 0,1 МЕ/мл	97,2 %	99,8 %
Столбнячный компонент	≥ 0,1 МЕ/мл	99,0 %	100,0 %
Коклюшный компонент: - Коклюшный анатоксин - Филаментозный гемагглютинин - Пертактин	≥ 5 единиц ИТА/мл	97,8 % 99,9 % 99,4 %	99,0 % 100,0 % 99,8 %

⁽¹⁾Ответ: в определенной временной точке концентрация антител к анатоксинам дифтерии и столбняка ≥ 0,1 МЕ/мл была расценена как показатель серопротекции, а концентрация антител к возбудителю коклюша ≥ 5 единиц ИТА/мл была расценена как показатель серопозитивности.

⁽²⁾СП: Согласно протоколу - включает всех лиц, соответствующих критериям, которым была введена одна доза вакцины Бустрикс®, и у которых были получены данные по иммуногенности в определенной временной точке хотя бы по одному антигену.

N: минимальное количество человек с доступными данными по каждому антигену.

В сравнительных исследованиях с участием взрослых и подростков было продемонстрировано, что через один месяц после вакцинации титры антител к дифтерийному анатоксину аналогичны таковым при введении АДС вакцин (вакцин для профилактики дифтерии и столбняка) для взрослых с таким же содержанием антигена, как и в Бустрикс®; титры антител к столбнячному анатоксину были ниже по сравнению с АДС вакцинами для взрослых.

Как и в случае других АДС вакцин для взрослых, Бустрикс® приводит к образованию у детей и подростков антител к дифтерийному и столбнячному анатоксину с более высокими титрами по сравнению со взрослыми.

Персистенция иммунного ответа

Через 3-3,5 года, 5-6 лет и 10 лет после первой вакцинации Бустрикс® у лиц, вакцинированных согласно протоколу (СП¹), были отмечены следующие показатели

Антиген	Ответ ⁽²⁾	Взрослые и подростки от 10 лет (% вакцинированных)						Дети от 4 лет (% вакцинированных)	
		персистенция через 3-3,5 года		персистенция через 5 лет		персистенция через 10 лет		персистенция через 3-3,5 года	персистенция через 5-6 лет
		Взрослые ⁽³⁾ (N=309)	Подростки ⁽³⁾ (N=261)	Взрослые ⁽³⁾ (N=232)	Подростки ⁽³⁾ (N=250)	Взрослые ⁽³⁾ (N=158)	Подростки ⁽³⁾ (N=74)	(N=118)	(N=68)
Дифтерийный компонент	≥ 0,1 МЕ/мл	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %	97,5 %	94,2 %
	≥ 0,016 МЕ/мл ⁽⁴⁾	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %	100 %	Не определено
Столбнячный компонент	≥ 0,1 МЕ/мл	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %	98,4 %	98,5 %
Коклюшный компонент:	≥ 5 единиц								
Коклюшный анатоксин	ИТА/мл	90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %	58,7 %	51,5 %
Филаментозный гемагглютинин		100 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %	100 %	100 %
Пертактин		94,8 %	99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %	99,2 %	100 %

серопротекции/серопозитивности:

⁽¹⁾СП: Согласно протоколу - включает всех лиц, соответствующих критериям, которым была введена одна доза вакцины Бустрикс®, и у которых были получены данные по иммуногенности в определенной временной точке хотя бы по одному антигену.

⁽²⁾Ответ: В определенной временной точке концентрация антител к анатоксинам дифтерии и столбняка ≥ 0,1 МЕ/мл была расценена как показатель серопротекции, а концентрация антител к возбудителю коклюша ≥ 5 единиц ИТА/мл была расценена как показатель серопозитивности.

⁽³⁾Термины "взрослые" и "подростки" отражают возраст, в котором была проведена первая вакцинация Бустрикс®.

⁽⁴⁾Процент лиц с концентрациями антител, связанными с защитой от заболевания (≥ 0,1 МЕ/мл при определении методом ИФА или ≥ 0,016 МЕ/мл при определении in vitro методом реакции нейтрализации токсина в культуре клеток Vero).

N = минимальное количество человек с доступными данными по каждому антигену.

Эффективность защиты от коклюша

Антигены коклюша, входящие в состав Бустрикс®, являются составной частью комбинированной ацеллюлярной вакцины для профилактики коклюша у детей (Инфанрикс®), эффективность которой после первичной вакцинации была продемонстрирована в исследовании эффективности среди семейных контактов. Титры антител ко всем трем коклюшным компонентам после вакцинации Бустрикс® выше таковых, отмеченных во время исследования эффективности среди семейных контактов. По результатам этих сравнений Бустрикс® обеспечит защиту от коклюша, однако степень и продолжительность защиты, обусловленной введением вакцины, не определены.

Иммунный ответ после ревакцинации вакциной Бустрикс®

Была оценена иммуногенность Бустрикс®, введенной через 10 лет после предыдущей ревакцинации вакциной для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярной) с уменьшенным содержанием антигенов. Через один месяц после вакцинации $\geq 99\%$ вакцинированных достигали серопротекции в отношении дифтерийного и столбнячного компонентов и были серопозитивными к коклюшному компоненту.

Иммунный ответ у лиц, ранее не вакцинированных или с неизвестным анамнезом вакцинации

После введения одной дозы Бустрикс® 123 подросткам в возрасте от 11 до 18 лет, ранее не вакцинированным для профилактики коклюша и не вакцинированным для профилактики дифтерии и столбняка в течение последних 5 лет, все подростки достигли серопротекции в отношении столбнячного и дифтерийного компонентов. Показатель серопозитивности после введения одной дозы варьировал от 90 % до 98 % для разных коклюшных антигенов.

После введения одной дозы Бустрикс® 139 взрослым в возрасте ≥ 40 лет, которым в течение последних 20 лет не вводили вакцину с дифтерийным или столбнячным компонентом, более 98,5 % взрослых были серопозитивными ко всем трем коклюшным антигенам, и 81,5 % и 93,4 % достигали серопротекции в отношении дифтерийного и столбнячного компонентов, соответственно. После введения двух дополнительных доз через один и шесть месяцев после введения первой дозы показатель серопозитивности составил 100 % для всех трех коклюшных антигенов, а показатели серопротекции в отношении дифтерийного и столбнячного анатоксинов достигли 99,3 % и 100 %, соответственно.

Показания к применению

- бустерная вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша взрослых и детей старше 4-х лет

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для введения составляет 0.5 мл.

Применение вакцины Бустрикс® можно рассматривать во время третьего триместра беременности. Применение вакцины до третьего триместра беременности см. в разделе «Беременность и период лактации».

Бустрикс® следует применять в соответствии с официальными рекомендациями и/или местной практикой относительно применения вакцин со сниженным содержанием дифтерийного, столбнячного и коклюшного антигенов.

Бустрикс® можно применять у подростков и взрослых с неизвестным статусом в отношении вакцинации или неполной вакцинацией для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша в качестве части серии иммунизации для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша. На основании данных, полученных у взрослых, две дополнительные дозы вакцины, содержащей дифтерийный и столбнячный компоненты, рекомендуется вводить через один и шесть месяцев после первой дозы

для достижения максимальной ответной реакции на введение вакцины в отношении дифтерийного и столбнячного анатоксинов.

Ревакцинация вакциной Бустрикс® рекомендуется с интервалом в каждые 10 лет.

Во избежание столбнячного заражения при ранениях, Бустрикс® может применяться у людей, ранее вакцинированных вакцинами, содержащими столбнячный анатоксин. Также должен назначаться столбнячный иммуноглобулин, в соответствии с местными официальными рекомендациями.

Инструкция к применению

Бустрикс® следует вводить глубоко внутримышечно, предпочтительно в дельтовидную мышцу плеча.

Ни при каких обстоятельствах Бустрикс® нельзя вводить внутривенно!

Вакцина Бустрикс® представляет собой мутную белую суспензию. При хранении вакцины может образоваться белый осадок и прозрачная надосадочная жидкость. Перед использованием вакцину необходимо тщательно встряхнуть до получения однородной, белой, мутной суспензии и проверить визуально на отсутствие инородных частиц и/или изменение внешнего вида. В случае обнаружения посторонних частиц или изменения внешнего вида вакцина не подлежит использованию.

Бустрикс® нельзя смешивать с другими вакцинами.

Любые неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными рекомендациями.

Побочные действия

Краткий обзор профиля безопасности

Профиль безопасности, представленный ниже, основан на данных клинических исследований, в которых Бустрикс® вводили 839 детям (в возрасте 4–8 лет) и 1931 взрослым, подросткам и детям (в возрасте от 10 до 76 лет).

Наиболее распространенными явлениями, возникавшими после введения Бустрикс® в обеих группах, были местные реакции в месте введения (боль, покраснение и припухлость), о которых сообщили 23,7–80,6 % участников в каждом исследовании. Обычно они возникали в первые 48 часов после вакцинации. Все реакции разрешились без остаточных явлений.

Табличный перечень нежелательных реакций

Зарегистрированные нежелательные реакции перечислены в соответствии со следующей частотой встречаемости:

Очень часто:	($\geq 1/10$)
Часто:	($\geq 1/100$ и $< 1/10$)
Нечасто:	($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)
Редко:	($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
Очень редко:	($< 1/10000$)

В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные эффекты перечислены в порядке уменьшения серьезности.

Клинические исследования

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции	
		Дети в возрасте 4–8 лет (N = 839)	Лица в возрасте 10–76 лет (N = 1931)
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Инфекция верхних дыхательных путей	Инфекция верхних дыхательных путей, фарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто		Лимфаденопатия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Анорексия	
Нарушения психики	Очень часто	Раздражительность	
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость	Головная боль
	Часто	Головная боль	Головокружение
	Нечасто	Нарушения внимания	Обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Конъюнктивит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто		Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, рвота, желудочно-кишечные расстройства	Тошнота, желудочно-кишечные расстройства
	Нечасто		диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	сыпь	Гипергидроз, зуд, сыпь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто		Артралгия, миалгия, скованность в суставах, костно-мышечная скованность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Реакции в месте введения (такие как покраснение и/или припухлость), боль в месте введения, повышенная утомляемость	Реакции в месте введения (такие как покраснение и/или припухлость), недомогание, повышенная утомляемость, боль в месте введения
	Часто	Пиретическая реакция (лихорадка $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, в том числе лихорадка $> 39,0^{\circ}\text{C}$), распространенная припухлость конечности, в которую вводили вакцину (иногда с вовлечением прилежащего сустава)	Пиретическая реакция (лихорадка $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), реакции в месте введения (такие как образование в месте введения и стерильный абсцесс в месте введения)

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции	
		Дети в возрасте 4–8 лет (N = 839)	Лица в возрасте 10–76 лет (N = 1931)
	Нечасто	Прочие реакции в месте введения (такие как уплотнение), боль	Пиретическая реакция (лихорадка > 39,0°C), гриппоподобный синдром, боль

Пострегистрационное наблюдение

В связи со спонтанным характером сообщений невозможно достоверно оценить их частоту встречаемости.

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Аллергические реакции, в том числе, анафилактические и анафилактоидные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Неизвестно	Гипотонические-гипореактивные эпизоды, судороги (с или без лихорадки)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестно	Крапивница, ангионевротический отек
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Неизвестно	Астения

Данные по 146 иммунизированным лицам позволяют предположить небольшое увеличение местной реактогенности (боль, покраснение, припухлость) при повторной вакцинации взрослых (в возрасте старше 40 лет) по схеме 0, 1, 6 месяцев.

Данные указывают, что у лиц, которые были первично вакцинированы АКДС вакциной в детском возрасте, введение ревакцинирующей дозы может привести к повышению местной реактогенности.

После введения вакцин, содержащих столбнячный анатоксин, в очень редких случаях были зарегистрированы нежелательные реакции со стороны центральной и периферической нервной системы, в том числе, восходящий паралич или даже паралич дыхательной мускулатуры (например, синдром Гийена-Барре).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам вакцины или признаки повышенной чувствительности после предыдущего введения дифтерийных, коклюшных или столбнячных вакцин
- симптомы энцефалопатии неизвестной этиологии в анамнезе, которые наблюдались в течение 7 дней после предыдущего введения коклюшной вакцины. В таких случаях курс вакцинации должен быть продолжен вакциной против дифтерии и столбняка.
- известная преходящая тромбоцитопения или неврологические расстройства, наблюдаемые при предыдущем введении дифтерийно-столбнячной вакцины (конвульсии, приступы гипотонии и пониженной реактивности)

- острые инфекционные заболевания
- повышение температуры тела выше 37 °С

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение вакцины Бустрикс® с другими вакцинами или иммуноглобулинами не приводит к снижению иммунного ответа на вводимые вакцины.

Другие вакцины и Бустрикс® следует вводить в разные участки тела.

Особые указания

Перед вакцинацией необходимо изучить медицинскую карточку (особенно в отношении предыдущей вакцинации и вероятных нежелательных эффектов) и провести клиническое обследование.

Вакцинацию следует отложить у лиц с острым течением заболеваний, которое сопровождается повышением температуры тела; при этом легкие формы инфекционного заболевания не являются противопоказанием для вакцинации.

Если какой-либо из перечисленных ниже побочных эффектов имел связь с введением К₆ДС или К_цДС, необходимо тщательно рассмотреть вопрос о целесообразности введения последующих доз вакцины, содержащей коклюшный компонент:

- температура ≥ 40.5 °С в течение 48 часов после вакцинации, не связанная с другими причинами, кроме введения вакцины
- состояние коллапса или шокopodobное состояние (приступы гипотонии и пониженной реактивности) в пределах 48 часов после вакцинации
- длительный плач, продолжающийся ≥ 3 часов, наблюдающийся в течение 48 часов после вакцинации
- судороги, с лихорадкой или без нее, наблюдающиеся в пределах 3 дней после вакцинации

У детей с прогрессирующими неврологическими нарушениями, неконтролируемыми приступами эпилепсии и прогрессирующей энцефалопатией рекомендуется отложить вакцинацию вакцинами, содержащими коклюшный компонент, до стабилизации состояния. Тем не менее, решение о применении коклюшной вакцины должно рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае.

Фебрильные судороги в истории болезни, судороги или внезапная детская смерть в семейном анамнезе не являются противопоказаниями для вакцинации вакциной Бустрикс®.

У пациентов, проходящих курс иммуносупрессивной терапии или страдающих иммунодефицитом, адекватная иммунологическая реакция может не проявиться.

При введении любой инъекционной вакцины следует предусмотреть все необходимое для оказания медицинской помощи в случае развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. В связи с этим вакцинируемый должен оставаться под медицинским наблюдением в течение 30 минут после иммунизации.

Бустрикс® должен вводиться с особыми предосторожностями людям, страдающими тромбоцитопенией или нарушениями в свертывающей системе крови, т.к. после внутримышечного введения вакцины у таких пациентов может возникнуть

кровотечение. После инъекции необходимо обеспечить достаточное давление на участок (без трения) не менее 2 минут.

Возможно развитие обморочного состояния как психологической реакции на инъекционный путь введения препарата, в связи с чем необходимо предупредить возможные ушибы и ранения при падении пациента.

Беременность и период лактации

Данные по безопасности проспективного наблюдательного исследования, в котором вакцину Бустрикс® вводили беременным женщинам во время третьего триместра (793 исхода беременности), а также данные пассивного наблюдения за беременными женщинами, которые подвергались воздействию вакцин Бустрикс® или Бустрикс® Полио (аКДС-ИПВ) во время 3 го и 2 го триместров беременности, не указывают на наличие связанных с вакциной нежелательных эффектов в отношении беременности или здоровья плода/новорожденного ребенка.

Применение вакцины Бустрикс® можно рассматривать во время третьего триместра беременности.

Данные, полученные у людей в проспективных клинических исследованиях применения вакцины Бустрикс® во время первого и второго триместров беременности, недоступны. Однако, как и в случае других инактивированных вакцин, не ожидается, что вакцинация Бустрикс® может причинять вред плоду во время любого триместра беременности. Следует тщательно оценивать соотношение пользы и риска при введении вакцины Бустрикс® во время беременности.

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия препарата в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов и постнатального развития.

Ограниченные данные указывают, что материнские антитела могут уменьшать степень выраженности иммунного ответа на некоторые вакцины у детей грудного возраста, рожденных матерями, вакцинированными Бустрикс® во время беременности. Клиническое значение данного наблюдения неизвестно.

Влияние введения Бустрикс® во время периода грудного вскармливания не было оценено. Тем не менее, поскольку Бустрикс® содержит анатоксины или инактивированные антигены, не предполагается, что она представляет риск для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Медицинские работники должны тщательно оценить преимущества и риски введения вакцины Бустрикс® женщинам, кормящим грудью.

Данные проспективных клинических исследований по влиянию на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия препарата в отношении фертильности самок.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет.

Передозировка

Во время пострегистрационного наблюдения были получены сообщения о случаях передозировки. Нежелательные явления, зарегистрированные после передозировки,

были сходны с явлениями, сообщаемыми при обычном введении вакцины.

Форма выпуска и упаковка

Суспензия для инъекций, 0.5 мл/доза.

По 0.5 мл вакцины помещают в шприц из нейтрального стекла типа I объемом 1.25 мл, укупоренный колпачком резиновым в комплекте с 2 иглами. По 1 комплекту помещают в пластиковый поддон. По 1 пластиковому поддону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С

Не замораживать. Вакцину не используют, если она была заморожена.

Транспортировка при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту (для специализированных учреждений)

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия

89, rue de l'Institut 1330 Rixensart, Belgium

Упаковщик

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия

89, rue de l'Institut 1330 Rixensart, Belgium

Бустрикс является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство компании «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите на сайте www.dari.kz

