

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri



E.M.Ağayev

2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

SINFLORİKS™ əzələdaxili inyeksiya üçün suspenziya
SYNFLORİKS™

Pnevmokok polisaxaridi və genotiplənməsi mümkün olmayan *Haemophilus influenzae* törədicisinin (NTHi) D zülalı ilə konyuqasiya edilmiş, adsorbsiya olunmuş vaksin

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 dozada (0,5 ml) vardır:

- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 1 və 1,11- 1,82 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,5)
- 3 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 4 və 3,33 – 6,67 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,7)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 5 və 0,67 – 1,25 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,0)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 6B və 0,56 – 0,95 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 0,8)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 7F və 0,87 – 1,43 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,1)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 9V və 1,00 – 1,82 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,4)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 14 və 1,00 – 1,82 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 1,4)
- 3 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 18C və 5,45 – 10,00 mkq *tetanus toksoid* (orta TT/PS ölçü: 2,6)
- 3 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 19F və 3,33 – 6,00 mkq *difteriya toksoid* (orta DT/PS ölçü: 1,6)
- 1 mkq konyuqasiya olunmuş *Streptococcus pneumoniae* tip 23F və 0,39 – 0,74 mkq *Haemophilus influenzae* D zülalı (orta ZD/PS ölçü: 0,6)

Köməkçi maddələr: natrium xlorid, alüminium fosfat, inyeksiya üçün su.

Təsviri

Bulanıq ağ suspenziyadır. Saxlanma zamanı ağ çöküntünün və üzərində şəffaf rəngsiz mayenin əmələ gəlməsi müşahidə oluna bilər.

Farmakoterapevtik qrupu

Pnevmokok vaksinləri.

ATC kodu: J07AL52.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Klinik tədqiqatlarda effektivliyi və təsirlilik

Finlandiyada aparılmış (FinİP) genişmiqyaslı, III/IV fazaya aid, ikiqat kor, klaster-randomizə edilmiş və nəzarət qrupu ilə aparılan bir klinik tədqiqatda, uşaqlar yaxud *Sinfloriks*TM və ya kontrol vaksinlər qəbul etmişdir, 3+1 və ya 2+1 körpələrin vaksinasıya sxeminə uyğun olaraq (3-4-5-aylıqda və ya 3-5 aylıqda və 11 aylıqda gücləndirici doza ilə). Ayrı qruplarda, 7-11 aylıq uşaqlar və ya 12-18 aylıq uşaqlar yaşa uyğun *Sinfloriks*TM vaksinasıya sxeminə əsasən, yaxud *Sinfloriks*TM və ya kontrol vaksinin ilk dozasını qəbul etmişdir.

Genişmiqyaslı III fazaya aid, randomizə olunmuş, ikiqat-kor klinik tədqiqatda (Klinik orta otit və pnevmoniya tədqiqatı – KOOPT) 6-16-cı həftəlik sağlam körpəyə *Sinfloriks*TM və ya kontrol vaksini, 3+1 sxeminə uyğun (2-4-6 aylıqda, 15-18 aylıqda isə gücləndirici doza) yeridilmişdir.

İnvaziv pnevmokok infeksiya (İPİ)

Siyahıda yaşları 7 aylıqdan aşağı olan körpələr qoqortası

Vaksinin təsir (FinİP tədqiqatı) və effektivliyi (KOOPT tədqiqatı) əkmə ilə təsdiqlənmiş İPİ pnevmokok serotiplərinin vaksinasıya ilə profilaktikası nəticəsi fəvqündə göstərilmişdir (Cədvəl 1).

Cədvəl 1: Ən azı bir doza *Sinfloriks*TM qəbul etmiş körpələrdə İPİ profilaktikası (Total vaksinasıya olunmuş körpələr qoqortası)

İPİ tipi	FinİP					KOOPT		
	Hallarının sayı			VE (95% CI)		Hallarının sayı		VE (95% CI)
	<i>Sinfloriks</i> TM 3+1 kurs	<i>Sinfloriks</i> TM 2+1 kurs	Kontrol ⁽²⁾	3+1 kurs	2+1 kurs	<i>Sinfloriks</i> TM 3+1 kurs	Kontrol	3+1 kurs
	N	N	N			N	N	
	10,273	10,054	10,200			11,798	11,799	
Vaksin serotipi ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
Serotip 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotip 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)
Hər hansı serotip	0	2	14	100% ⁽⁵⁾ (85,6; 100)	85,8% ⁽⁵⁾ (49,1; 97,8)	7	21	66,7% (21,8; 85,9)

İPİ: İnvaziv pnevmokok infeksiyası

VE: Vaksinin təsir (FinİP) və effektivliyi (KOOPT)

N: qrup üzrə subyektlərinin sayı; CI: etibarlılıq intervalı

⁽¹⁾ FinİP-də İPİ səbəbi olan başqa serotiplərin vaksinləri: 7F (*Sinfloriks*TM 2+1 qrupunda 1 hal), 18C, 19F və 23F (nəzarət dəstəsində hər serotiptən 1 hadisə). KOOPT: 5 (2 hadisə), 18C (4 hadisə) və 23F (1 hadisə) 6B və 14 serotiplərinə əlavə olaraq kontrol qrupunda aşkar edilmişdir.

⁽²⁾ kontrol dəstəsinin 2 qrupu birləşdirilmişdir

⁽³⁾ p-göstəricisi < 0,0001

⁽⁴⁾ p-göstəricisi = 0,0009

⁽⁵⁾ 93,0% (95% CI, 74,9; 98,9; 14 hadisəyə qarşı 2 hadisə) ilkin kurs nəzərə alınmadan.

Dəstəkləyici vaksinasıya qoqortası

Dəstəkləyici vaksinasıya qoqortasına daxil olan 15,447 uşaq arasında *Sinfloriks*TM qruplarında heç bir əkmə ilə təsdiqlənmiş İPİ hadisəsinə rast gəlinməmiş, buna qarşı, kontrol qruplarında 7 İPİ hadisəsi qeydə alınmışdır (2 və 5 hadisə 7-11 və 12-18 aylıqda uyğun olaraq).

Pnevmoniya

Protokola müvafiq olaraq (PMO) qoqortada *Sinfloriks*TM peyvəndinin xəstəxanadankənar pnevmoniyanın (XKP) potensial bakterial törədicilərinə qarşı effektivliyi, yəni XKP dedikdə, döş qəfəsi rentgenoqrafiyasında alveolyar bitişmələr/plevral mayenin olması və ya qeyri-alveolyar infiltratlar və C reaktiv zülalın mövcudluğu (CRZ) ≥ 40 mq/L nəzərdə tutulur, nümayiş etdirilmişdir ki, (ən azı üçdozalılıq birincili vaksinasıya kursu şəklində təyin edildikdə) bu da KOOPT tədqiqatının başlanğıcından 38 ay müddətində birincili hədəfi olmuşdur: 22% (95% CI: 7,7; 34,2); P göstəricisi ≤ 0,002; 240 hadisə/10,295 subyekt *Sinfloriks*TM qrupunda. Ona qarşı 304 hadisə/10,201 subyekt kontrol qrupunda.

Alveolyar bitişmə və ya plevral maye ilə müşahidə olunan XKP-ya qarşı vaksin effektivliyi 25,7% (95% Cİ: 8,4; 39,6) təşkil edirdi. XKP-ya klinik şübhə ilə rentgenə göndərilmiş hadisələrə qarşı effektivlik 6,7% (95% Cİ: 0,7; 12,3) təşkil etmişdir.

48 aylıq tədqiqatların müşahidəsi göstərmişdir ki, vaksinin effektivliyi bakterial güman edilən XKP-ya qarşı 18,2% (95% Cİ: 4,1; 30,3), alveolyar bitişmə və ya plevral maye ilə XKP-ya qarşı 22,4% (95% Cİ: 5,7; 36,1), XKP-ya klinik şübhə ilə rentgenə göndərilən hadisələrə qarşı 7,3% (95% Cİ: 1,6; 12,6) təşkil etmişdir.

FinİP araşdırmalarında, xəstəxanada diaqnozu qoyulmuş pnevmoniyalarda vaksin effektivliyi 3+1 körpə kursunda 26,7% (95% Cİ: 4,9; 43,5) olmuşdur; 2+1 körpə kursunda isə 29,3% (95% Cİ: 7,5; 46,3) təşkil etmişdir. Effektivlik: 7-11 aylıq koqorta üçün 33,2% (95% Cİ: 3,0; 53,4), 12-18 aylıq koqortada isə 22,4% (95% Cİ: 8,7; 44,8) olmuşdur.

Kəskin orta otit (KOO)

Cədvəl 2: KOO⁽¹⁾ qarşı vaksinin effektivliyi KOOPT da (PMO⁽²⁾: 5.989 subyekt)

KOO hadisəsinin tipi və ya səbəbi	Vaksinin effektivliyi	95% Cİ
Etiologiyadan asılı olmayan klinik KOO	16,1%	-1,1; 30,4 ⁽³⁾
Hər hansı pnevmokok serotipi	56,1%	13,4; 77,8
10 pnevmokok vaksin serotipi	67,1%	17,0; 86,9
Vaksinə bağlı pnevmokok serotipi	25,7%	-232,2; 83,4
Vaksini olmayan/vaksinə bağlı olmayan pnevmokok serotipi	25,7%	-231,9; 83,4
NTHi	15,0%	-83,8; 60,7

Cİ Etibarlılıq İntervalı

İlk epizod

İlkin 3 dozadan sonra 2 həftədən başlayaraq maksimum 40 aya qədər davam edən dövr.

Statistik önəmi olmayan ilkin meyar (birtərəfli p=0,032). Buna baxmayaraq, TVC koqortada KOO-ya qarşı effekt 19% (95% Cİ: 4,4; 31,4) təşkil etmişdir.

Cədvəl 3: KOO⁽²⁾ qarşı vaksinin effektivliyi POET⁽¹⁾ (PMO⁽³⁾: 4.907 subyekt)

KOO hadisəsinin tipi və ya səbəbi	Vaksin effektivliyi	95% Cİ
Etiologiyadan asılı olmayaraq klinik KOO	33,6%	20,8; 44,3
Hər hansı pnevmokok serotipi	51,5%	36,8; 62,9
<i>Sinfloriks</i> TM tərkibində yer alan 10 pnevmokok serotipi	67,9%	53,0; 78,1
Vaksinə bağlı pnevmokok serotipi	65,5%	22,4; 84,7
Vaksini olmayan/vaksinə bağlı olmayan pnevmokok serotipi	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

Cİ Etibarlılıq intervalı

⁽¹⁾ Çexiya Respublikası və Slovakiyada aparılmış, geniş, randomizə olunmuş, ikiqat qapalı tədqiqatda körpələrə tərkibinə *Sinfloriks*TM-in tərkibindəki 10 serotip (effektivlik nümayiş etməyən 3 serotiplə birgə) daxil olan 11 valentli eksperimental vaksin və ya kontrol vaksin edilmiş, bu zaman 3, 4, 5 və 12-15-ci aylarda vaksinasiya kursu tətbiq edilmişdir

⁽²⁾ Bütün hallarda

⁽³⁾ İlkin 3 dozadan 2 həftə sonra maksimum 24 aya qədər davam edən dövr.

Digər bakterial patogenlər və ya vaksinin tərkibinə daxil olmayan serotiplər səbəbindən törədilən KOO hallarının sayında artım müşahidə edilməmişdir (həm KOOPT bir neçə hesabatına, həm POET araşdırmalarına əsasən).

Antimikrob təyinatlarına təsiri

FinİP vaksinlənmiş ümumi körpə koqortasında *Sinfloriks*TM ilə peyvəndlənmə, KOO qarşı ən çox istifadə olunan amoksisillin antibiotikin ambulator təyinatlarında sayı 3+1 kursunda 7,9% (95% Cİ: 2,0; 13,4) və 2+1 kursunda 7,5% (95% Cİ: 0,9; 13,6) azalmışdır. *Sinfloriks*TM qruplarında hər hansı antimikrobial və ya orta otit ilə respirator infeksiyaya aid ambulator təyinatlarında azalma meylliliyi olmuşdur.

Nazofarinqeal daşıyıcılığa (NFD) təsiri

*Sinfloriks*TM NFD-ya təsiri FinİP (5.092 subyekt) və KOOPT (1.921 subyekt) araşdırmalarında öyrənilmişdir. Hər iki tədqiqatda, *Sinfloriks*TM önəmli dərəcədə vaksin tipli daşıyıcılarının (kombinə

və 6B, 19F və 23F fərdi) azalmasına gətirib çıxarmışdır. Bu zaman dəstəkləyici vaksinasiyadan sonra vaksinsiz/vaksin daxilində yer almayan tip NFD-də yüksəlməyə meyillilik göstərmişsə də, ümumilikdə pnevmokok daşıyıcılarının tam azalması ilə nəticələnmişdir. Önemli azalma əlavə olaraq vaksin serotipi 14 və 19A serotipi üçün də müşahidə olunmuşdur.

NFD-ın qiymətləndirilməsinə həsr olunan klinik tədqiqatda, İİV-ə yoluxan yenidoğulmuşlarda (QİÇS +/+, N=83) və İİV-ə yoluxmuş analardan (İİV +/-, N=101) doğulmuş İİV-mənfi yenidoğulmuşlarda QİÇS-mənfi analardan (İİV -/-, N=100) doğulmuş İİV-mənfi yenidoğulmuşlarla müqayisədə, İİV və ya infeksiya *Sinfloriks*TM-in nazofarengeal daşıyıcılığ effektivinə təsir göstərməmişdir.

Postmarketing müşahidələrində effektivliyi

Braziliyada 2010-cu il Mart ayında *Sinfloriks*TM körpələrdə 3+1 kursu və 2 yaşdan yuxarı uşaqlarda dəstəkləyici kampaniya şəklində milli immunizasiya proqramına daxil edilmişdir. Üç ilə yaxın davam edən müşahidələrdə əkmə və PCR ilə təsdiqlənən İPİ-da ciddi azalma qeydə alınmışdır. Hər hansı bir vaksin serotipi ilə əlaqəli İPİ-da nəticə (83,8% (95% Cİ: 65,9; 92,3)), 19A serotipi ilə bağlı İPİ-da isə nəticə (82,2% (95% Cİ: 10,7; 96,4)) olmuşdur.

Finlandiyada *Sinfloriks*TM 2010-cu il sentyabr ayında yalnız körpələr üçün 2+1 kursu ilə milli immunizasiya proqramına daxil edilmişdir. İlk 3 il ərzində ≤5 yaşlı uşaqlarda İPİ-ın nisbi azalma sürəti qiymətləndirilmişdir. Əvvəlki və sonrakı müqayisələr xəstəlik sayında ciddi azalma qeydə almışdır: əkmə ilə təsdiqlənən İPİ (80% (95% Cİ: 72; 85)), hər hansı serotipli İPİ (92% (95% Cİ: 86; 95)), serotip 19A bağlı İPİ (62% (95% Cİ: 20; 85)).

Kanadanın Kvebek şəhərində yeddi valentli Pnevmonokok Konyuqat Vaksinin (PKV) 4,5 illik istifadəsindən sonra *Sinfloriks*TM preparatı körpələrdə immunizasiya proqramına daxil edilmişdir (6 aylıqadək körpələrdə 2 birincili vaksinasiya dozası və 12 aylıqda revaksinasiya). *Sinfloriks*TM preparatının tətbiqinə başlandıqdan sonra 1,5 illik müşahidə məlumatlarına əsasən (vaksiniyanın mümkün olduğu yaş qrupundan olan uşaqların 90 %-ni əhatə etməklə) vaksinin tərkibinə daxil olan serotiplər tərəfindən törədilən İPİ hallarının sayında əhəmiyyətli azalma qeydə alınmış (əsasən, 7F serotipi ilə törədilən halların sayının azalması hesabına), lakin vaksinin tərkibinə daxil olmayan serotiplər tərəfindən törədilən İPİ hallarının sayında heç bir artım müşahidə edilməmişdir ki, bunlar da, ümumilikdə, əvvəlki dövrlə müqayisədə hədəf yaş qrupunda İPİ hallarının rastgəlmə tezliyində azalmaya gətirib çıxarmışdır.

İmmunogenliyə dair məlumatlar

7-valent PKV ilə immunoloji müqayisəsi

Yeddi valentli PKV ilə birbaşa müqayisəli tədqiqatda, ELISA müayinəsi vasitəsilə ölçülməklə, *Sinfloriks*TM bütün serotiplər üzrə (6B və 23F istisna olmaqla) qarşı immun cavabın birincidən geri qalmadığı nümayiş etdirilmişdir. Qeyd edilən fərqlərin klinik əhəmiyyəti məlum deyil, belə ki, klinik tədqiqatda *Sinfloriks*TM vaksininin 6B serotipi tərəfindən törədilən İPİ-yə qarşı effektiv olduğu nümayiş etdirilmişdir (bax: Cədvəl 1). *Sinfloriks*TM əlavə üç serotip (1, 5 və 7F) üzrə müvafiq ELISA anticisim səviyyəsinin (yəni 0.20 µq/ml) yarandığı şəxslərin faizlə sayı ən azı yeddi valentli PKV-nin hər iki vaksin üçün ümumi olan 7 serotipə qarşı ümumi effektivliyinə ekvivalent olmuşdur. Peyvəndin tərkibindəki bütün serotiplərə qarşı funksional həssaslıq anticisimlərin (OFT titr ≥ 8) nisbəti çox yüksək olmuşdur (>87,7%). Yalnız *Sinfloriks*TM birincili vaksinasiya zamanı 1 serotipinə qarşı yaranan anticisim titri istisna (65,7%) təşkil etmişdir. Həyatın ikinci ilində gücləndirici dozanın təyin olunmasından sonra, bütün vaksin serotiplərinə qarşı anamnestic immun cavabın yarandığı müəyyən edilmişdir.

Əlavə olaraq göstərilmişdir ki, *Sinfloriks*TM 19A serotipinə qarşı immun cavabı 6,1 dəfəlik artımla induksiya edir. Bu nəticə dəstəkləyici dozanın qəbulundan əvvəl və 1 ay sonra GMC anticisim və OPA GMT qatılıqlarının müqayisəsindən əldə edilmişdir.

6 həftədən -6 ayadək olan körpələrin immunogenliyi

*Sinfloriks*TM immunogenliyi klinik araşdırmalarda 2 və ya 3 dozalı birincili vaksiniyadan sonra fərqli kurslar (6-14 həftəlik, 2-4, 3-5 aylıq uşaqlarda və ya 6-10-14 həftə, 2-3-4, 3-4-5, 2-4-6 aylıq uşaqlar) üzrə və dəstəkləyici doza son vurulan dozadan 6 ay sonra və yaşı 9 aylıqdan yuxarı olan uşaqlara verildikdən sonra qiymətləndirilmişdir.

*Sinfloriks*TM immunogenliyini 2 və ya 3 dozalı birincili vaksiniyaya olunan pasiyentləri qiymətləndirən klinik tədqiqatda iki qrup arasında ELISA anticisim səviyyəsini yaxalayan subyekt

faizlərində ciddi fərq olmamışdır, bəzi vaksin serotiplər ilə 2-dozalı birincili subyektlərdə 19A serotiplərdə OPA anticism səviyyəsini yaxalayan subyektlərin aşağı faizləri müşahidə edilmişdir. Hər iki halda immunoloji zəminin güclənmiş cavabı hər bir vaksin serotipi və 19A serotipə qarşı qeydə alınmışdır.

3 dozalı birincili vaksinasıya 2 dozalı birincili kurs ilə müqayisədə D proteinə qarşı daha yüksək cavab göstərməkdədir. Lakin bu tədqiqatların klinik əhəmiyyəti məlum deyil.

Sinfloriks™-in immunogenliyi Cənubi Afrikada keçirilən tədqiqatda 3 (6-10-14 həftəlik uşaqlarda) və 2 dozalı (6-14 həftəlik uşaqlarda) birincili vaksinasıyadan sonra qiymətləndirilmişdir. Dəstəkləyici doza hər vaksin serotipinə və 19A serotipinə qarşı hər iki qrupda, GMC anticism və OPA GMT sayını induksiya edərək artırmışdır.

İmmun yaddaş

Həyatının 4 ilində *Sinfloriks™*-in kontrol dozanın birdəfəlik yeridilməsindən sonra bütün vaksin serotiplərinə və 19A serotipinə qarşı anamnestic immun cavab müşahidə edilmişdir. D proteinə anamnestic immun cavab hər iki vaksin kursunda özünü göstərir.

Peyvənd olmayan körpə və ≥ 7 aylıq uşaqların immunogenliyi (dəstəkləyici)

Öncə peyvənd olunmamış 7-11 aylıq uşaqlarda (2+1 kursu) və 12 ay-5 il yaşlarındakı (2 dozalı kurs) uşaqlarda aparılan araşdırmalarda anticism GMC və OPA GMT vaksin və 19A serotiplərdə 3 doza birincili körpə seriyasında induksiyalaşmışla müqayisədə eynidir və ya yüksəkdir. 2-5 yaşlı uşaqlarda və körpələrdə D proteinə analoji immun cavab 3 dozalı birincili seriya vaksinasıyasından sonra müşahidə edilmişdir.

Vaxtından qabaq doğulmuş körpələrin immunogenliyi

Çox erkən və erkən (müvafiq olaraq gestasiyanın 27-30-cu həftələrində və 31-36-cı həftələrində) və vaxtında doğulmuş körpələrdə (2, 4 və 6-cı aylarda təyin edilməklə üçdozalı birincili və ardından həyatın 15-18-ci aylarında təyin edilməklə təkrar vaksinasıya çərçivəsində) *Sinfloriks™*-in immunogenliyi qiymətləndirilmişdir.

Yetişkinliyindən asılı olmayaraq birincili vaksinasıyadan sonra hər bir vaksin serotipi üçün (ELİSA anticism qatılığı $\geq 0,20$ $\mu\text{q/ml}$ və OPA titr ≥ 8 olaraq) subyektlər nisbəti eyni idi.

Vaxtında doğulmuşlarla erkən doğulmuşlar qruplarında eyni immunogenlik aşkar edilmişdir, yalnız 4, 5, 9V vaksin serotiplərində və 19A serotiplərində zəifləmiş anticism GMC və serotip 5 üçün zəifləmiş OPA GMT istisna olmaqla. İmmunoloji yaddaş hər bir vaksin serotipi və 19A kross-reaktiv serotipi üçün əlavə doza qəbulundan bir ay sonra özünü göstərmişdir.

Xüsusi populyasiyada immunogenlik

Cənubi Afrikada keçirilən klinik tədqiqatda İİV +/+ xəstələrə (simptomsuz və ya yüngül gedişatı olan xəstəlik), İİV + / - və İİV - / - körpələrə (3 ilkin dozaları 6-10-14 həftəliyində və buster doza 9-10 aylığında) *Sinfloriks™* təyin olunmuşdur. Qrup müqayisələrində (İİV + / + və İİV + / - , - / - İİV-ə qarşı) əksər vaksin serotiplərə, 19A serotipinə və D zülal üçün oxşar immun cavab göstərildi. Yalnız istisna İİV + / + qrupunda olmuşdur, əksər vaksin serotiplərinə qarşı klinik əhəmiyyəti olmayan ilkin OPA cavabı alınmışdır. Hər vaksin serotipinə və 19A serotipinə immunoloji yaddaş, gücləndirici dozadan sonra göstərilmişdir.

Burkin Fasoda keçirilən klinik tədqiqat göstərir ki, yaşından asılı olaraq (6 aylığına qədər, 7-11 aylığında, 12-23 aylığında) vaksinasıya olunan, OHA ilə və ya onsuz olan uşaqlarda, *Sinfloriks™*-in immunogenliyi oraqvari hüceyrəli anemiyaya (OHA) təsir göstərmir.

Sinfloriks™-in immunogenliyi və təhlükəsizliyi anadangəlmə və qazanılmış aspleniya, dalağın disfunksiyası və ya əlavə nöqsanlarla məhdud sayda subyektlərdə qiymətləndirilib: 6 pasiyent 2-5 yaş arası və 40 pasiyent 6-17 yaş arası (*Sinfloriks™* üçün göstəriş 5 yaşa qədər yaş dövrüdür). Bu tədqiqatda *Sinfloriks™*-in immunogenliyi göstərilmiş və heç bir yeni təhlükəsizlik baxımından narahatlıqlar qeydə alınmamışdır.

Farmakokinetikası

Tətbiq olunmur.

Preklinik təhlükəsizlik profili

Dovşanlar üzərində aparılmış, təkrar dozaların yeridilməsi zamanı toksikliyi araşdıran tədqiqat zamanı heç bir yerli və sistem toksik təsir aşkar edilməmişdir.

İstifadəsinə göstərişlər

Yenidoğulmuşlarda və 6 həftəlikdən 5 yaşadək uşaqlarda *Streptococcus pneumoniae*-nin 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F və çarpaz-reaktiv 19A serotip daxil olmaqla, serotiplər tərəfindən törədilən xəstəliklərə (sepsis, meningit, pnevmoniya, bakteriemiya və kəskin orta otit də daxil olmaqla) və genotiplənməsi mümkün olmayan *Haemophilus influenzae* tərəfindən törədilən kəskin orta otitə qarşı aktiv immunizasiya məqsədilə istifadə olunur.

Əks göstərişlər

*Sinfloriks*TM vaksini tərkibindəki hər hansı bir komponentə (bax: "Tərkibi") hiperhəssaslığı olan insanlara təyin oluna bilməz.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Vaksinasiyadan əvvəl uşağın anamnezinin (xüsusilə də, əvvəllər peyvənd olunub-olunmadığına və bu zaman hər hansı əlavə reaksiyanın müşahidə edilib-edilmədiyinə dair məlumatların) araşdırılması və klinik müayinəsinin aparılması düzgün klinik praktika hesab edilir.

Bütün inyeksiya olunan vaksinlərdə olduğu kimi, *Sinfloriks*TM vaksininin təyini zamanı da, çox nadir hallarda olsa da, rast gəlinməsi mümkün olan anafilaktik reaksiyanın düzgün müalicəsi və həkim nəzarəti üçün lazımı vasitələr əl altında olmalıdır.

Başqa vaksinlərdə olduğu kimi, *Sinfloriks*TM vaksininin təyini də bədən hərəkətinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunan kəskin pozğunluqlar zamanı təxirə salınmalıdır. Lakin, soyuqdəymə kimi yüngül infeksiya əlamətlərinin olması vaksinin təyininə təsir göstərməməlidir.

*Sinfloriks*TM vaksini heç bir halda damardaxili və ya dəridaxili yeridilə bilməz. *Sinfloriks*TM-in dərialtı yeridilməsinə dair heç bir məlumat mövcud deyil.

İynə ilə inyeksiyaya psixogen reaksiya əlaməti olaraq, inyeksiyadan sonra və hətta əvvəl sinkopal vəziyyət yarana (bayılma baş verə) bilər. Bayılma nəticəsində xəsarət almağın qarşısını almaq üçün zəruri prosedurlara riayət edilməsi vacibdir.

Əzələdaxili yeridilən digər vaksinlərdə olduğu kimi, *Sinfloriks*TM vaksininin də təyini trombotopeniyası və ya hər hansı digər laxtalanma pozğunluğu olan uşaqlarda ehtiyatla aparılmalıdır, çünki, qeyd edilən şəxslərdə preparatın yeridilməsindən sonra qanaxma baş verə bilər.

*Sinfloriks*TM vaksininin tərkibinə daxil olmayan pnevmokok seroqrupları üçün bu vaksin effektsizdir.

Vaksinin təyini zamanı orqanizmdə difteriya toksoidi, tetanus toksoidi və D zülalına (D zülalı NTHi də daxil olmaqla, bütün *Haemophilus influenzae* ştammlarında yüksək dərəcədə saxlanılır) qarşı anticism reaksiyasının yaranması müşahidə edilsə də, *Sinfloriks*TM ilə immunizasiya difteriya, tetanus və *Haemophilus influenzae*-nin B tipinə qarşı immunizasiyanı əvəz edə bilməz. Difteriya, tetanus və *Haemophilus influenzae*-nin b tipinə qarşı immunizasiyaya dair rəsmi təlimatlara da riayət edilməlidir.

Digər bütün vaksinlərdə olduğu kimi, vaksinasiya olunanların hamısında qoruyucu immun reaksiya yaranmır.

İİV-ə yoluxmuş körpələr, oraqvari hüceyrə anemiyası və dalağın disfunksiyası olan uşaqlara dair təhlükəsizlik və immunogenlik məlumatları mövcuddur (bax: "Əlavə təsirlər" və "Farmakodinamika"). Digər immunçatışmazlıq qruplarından olan şəxslərə dair *Sinfloriks*TM-in təhlükəsizlik və immunogenliyinə dair məlumatlar mövcud deyil və onlara vaksinasiya fərdi qaydada baxılmalıdır.

Bu və ya digər səbəbdən immun sistemi zəif olan uşaqlarda (məs., immunsupressiv terapiyanın aparılması zamanı, irsi çatışmazlıq, İİV infeksiyası və s.) aktiv immunizasiyaya cavab reaksiyası zəif ola bilər.

Pnevmonokok xəstəliyinin yaranma riski yüksək olan uşaqlarda (məsələn oraqvari hüceyrəli anemiya, aspleniya, İİV, xronik infeksiya və ya digər immunsupressiv xəstəlikləri olanlarda) yaşa müvafiq *Sinfloriks*TM seriyaları tətbiq olunmalıdır (bax: "İstifadə qaydası və dozası"). Konyuqasiyalı pnevmokok vaksininin istifadəsi bu uşaqlarda yerli tövsiyələrə müvafiq olaraq 23-valent pnevmokok polisaxarid vaksininin verilməsini əvəz etmir.

Vaksinasiyadan əvvəl və ya bilavasitə sonra antipiretiklərin qəbulu post vaksinasiyon febril reaksiyaların rastgəlmə tezliyi və intensivliyini azalda bilər. Lakin, mövcud məlumatlar onu da

güman etməyə imkan verir ki, profilaktik məqsədlə parasetamolun təyini pnevmokok vaksinlərinə qarşı immun reaksiyanı zəiflədə bilər. Bu məlumatın klinik əhəmiyyəti məlum deyildir. Həddən artıq vaxtından əvvəl - yəni, gestasiyanın ≤ 28 həftəsində doğulan uşaqlara, xüsusilə də tənəffüs sisteminin tam inkişaf etməməsi rast gələnlərdə birincili vaksinasıya zamanı apnoe riski və 48-72 saat ərzində tənəffüs funksiyalarının nəzarət altında saxlanması zərurəti nəzərə alınmalıdır. Bu qrupda qeyd edilən vaksinasıyanın faydaları yüksək olduğuna görə gecikdirilmə və ya ümumiyyətlə vaksinasıya aparmama hallarına yol verilməməlidir.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

*Sinfloriks*TM vaksinini aşağıda qeyd olunan monovalent və kombinə olunmuş vaksinlərdən hər hansı biri ilə yanaşı təyin oluna bilər (DTPa-HBV-IPV/Hib və DTPw-HBV/Hib də daxil olmaqla): DTPa-difteriya-tetanus-göyöskürək, HBV – hepatit B virusu vaksinini, IPV – inaktivləşmiş poliomielit vaksinini, Hib – *Haemophylus influenzae* b növü, DTPw – difteriya, tetanus, tam hüceyrəli göyöskürək vaksinini, MMR (qızılca-parotit-məxmərək), suçiçəyi vaksinini, C seroqrupundan olan meninqokokal konyuqat vaksin (CRM₁₉₇ və TT konyuqatları), meninqokokal seroqrup A,C,W-135 və Y konyuqat vaksin (MenACWY-TT konyuqat), OPV - peroral poliomielit vaksinini və rotavirus vaksinini. İnyeksiya üçün nəzərdə tutulmuş müxtəlif vaksinlər müxtəlif nahiyələrə inyeksiya olunmalıdır.

Klinik tədqiqatlar göstərmişdir ki, yanaşı təyin olunan vaksinlərin təhlükəsizlik profili və onlara qarşı immun cavab reaksiyasında dəyişikliklər müşahidə olunmur yalnız 2-ci tip inaktivasiya olunmuş poliomielit virusu vaksinini istisna olmaqla (tədqiqatlar ərzində müşahidə edilən seromüdəfiə 78-100% arasında dəyişmişdir) və MenACWY-TT vaksinini əlavə olaraq, *Sinfloriks*TM in gücləndirici dozası ilə 3-lü birincili doza qrupunda təyin olduqda aşağı anticisim həndəsi ortalama qatılığı (GMC) və opsonofaqositik sınağın ortalama titri (OPA GMT) yalnız 18C pnevmokok serotipi üçün müşahidə olunur. Hib-TT konyuqatı, difteriya və tetanus antigenlərinə qarşı anticisim reaksiyasının güclənməsi müşahidə edilmişdir. Yuxarıdakı tədqiqatların klinik əhəmiyyəti məlum deyil.

Digər vaksinlərdə olduğu kimi, immunosupressiv müalicə alan xəstələrdə də adekvat cavab müşahidə olunmaya bilər.

Uyuşmazlığı

Digər tibbi preparatlarla birgə təyininə dair məlumat olmadığı üçün belə preparatlarla *Sinfloriks*TM qarışdırıla bilməz.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Məlumat mövcud deyil.

Nəqliyyat vasitəsini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Məlumat mövcud deyil.

İstifadə qaydası və dozası

*Sinfloriks*TM preparatı ilə peyvəndləmə aparılarkən rəsmi tövsiyələr nəzərə alınmalıdır.

6 həftəlikdən 6 aylığa qədər körpələr

Üçdozalılı birincili vaksinasıya

Optimal müdafiəni təmin etmək üçün tövsiyə olunan immunizasiya seriyası hər biri 0,5 ml-dən ibarət dörd dozanın təyindən təşkil olunmuşdur. Körpələrdə birincili vaksinasıya üç əsas dozadan ibarətdir ki, bunun da ilk dozası, adətən, körpənin 2 aylığında, növbəti dozalar isə əvvəlki doza arasında ən azı 1 aylıq intervallarla və buster doza ən azı sonuncu əsas dozadan 6 ay sonra təyin edilir. İlk doza 6 həftəlikdə təyin oluna bilər və buster doza isə 9 ayından tövsiyə olunur (bax: "Farmakodinamika").

İkidozalılı birincili vaksinasıya

Alternativ olaraq, *Sinfloriks*TM preparatı körpələrdə planlı immunizasiya proqramının tərkibində təyin edildiyi zaman ümumilikdə üç dozadan ibarət (hər biri 0,5 ml) peyvənd aparıla bilər. İki əsas doza biri birindən 2 ay intervalla təyin edilir, gücləndirici doza isə ilkin vaksinasıyanın son

dozasının təyininə ən azı 6 ay sonra təyin edilməsi tövsiyə olunur. İlk doza 6 həftəlikdə təyin olunma bilər və buster doza isə 9 ayından tövsiyə olunur (bax: "Farmakodinamika").

Gestasiyanın ən azı 27-ci həftəsindən sonra vaxtından əvvəl doğulmuş körpələr

Tövsiyə edilən immunizasiya seriyası hər biri 0,5 ml olan dörd dozadan ibarətdir: birincili vaksinasıya seriyası üç dozadan ibarət olur ki, bunun da ilk dozası adətən 2 aylıqda, növbəti dozalar isə ən azı 1 aylıq intervallarla təyin olunur. Gücləndirici dozanın ilkin immunizasiyanın son dozasının təyininə ən azı 6 ay sonra təyini tövsiyə edilir (bax: "Farmakodinamika").

Vaksinasıya olunmamış, nisbətən böyük yenidoğulmuşlar və uşaqlar

7-11 aylıq körpələr: vaksinasıya kursu hər biri 0,5 ml-lik iki dozanın minimum 1 aylıq intervalla təyininə ibarətdir. Üçüncü dozanın həyatın ikinci ilində, lakin ikinci dozadan ən azı 2 ay sonra yeridilməsi tövsiyə olunur.

12 aylıqdan 5 yaşadək uşaqlar: vaksinasıya hər biri 0,5 ml olan və dozalar arasında interval ən azı 2 ay olmaqla, iki dozanın təyini ilə aparılır.

Xüsusi əhali qrupları

Yanaşı xəstəlikləri olan və invaziv pnevmokokk xəstəliyinə meyilli olan insanlarda (insan immuncətişməzliyi virusu (İİV) infeksiyası, oraqvari hüceyrə anemiyası (OHA) və ya dalaq disfunksiyası xəstəliklər kimi) *Sinfloriks*TM yuxarıda təsvir olunduğu cədvəllər üzrə təyin ola bilər. 6 həftədən 6 aya qədər peyvənd olunan körpələr ilkin peyvənd şəklində 3 doz tətbiq olunmaqla istisna olunur (bax: "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" və "Farmakodinamika" bölmələrinə).

*Sinfloriks*TM vaksininin ilk dozası təyin edilmiş şəxslərdə vaksinasıya kursunun *Sinfloriks*TM ilə tam şəkildə başa çatdırılması tövsiyə edilir.

Vaksin əzələdaxili inyeksiya şəklində yeridilməlidir. Körpələrdə, əsasən, bud nahiyəsinin ön-yan səthi, uşaqlarda isə bazunun deltayabənzər əzələsinə inyeksiya edilməsinə üstünlük verilir.

İstifadəyə dair təlimatlar

Şprisin/flakonun saxlanması zamanı ağ rəngli çöküntü və üzərində şəffaf, rəngsiz maye görünə bilər. Bu hal vaksinin sıradan çıxdığına dəlalət etmir.

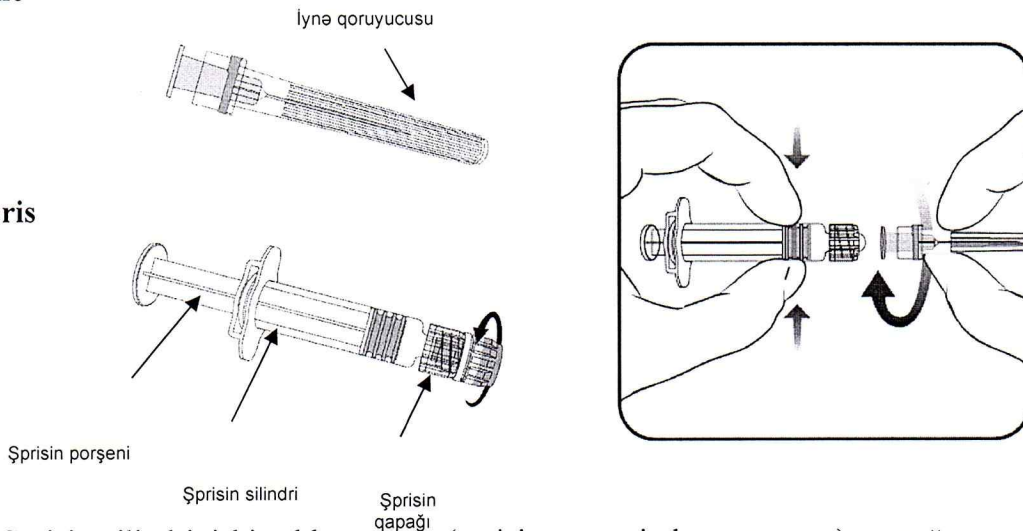
Yad cismin əmələ gəlməsini və/və ya fiziki görünüşdə hər hansı mümkün anormallıqları aşkar etmək məqsədilə, istifadədən qabaq, şpris/flakonun içindəki məhlul silkələmədən həm əvvəl, həm də sonra vizual yoxlanılmalıdır. Əgər qeyd edilənlərdən hər hansı biri aşkar edilərsə, vaksini atın.

İstifadədən qabaq ampul və ya şprisi yaxşıca silkəleyin.

Əvvəlcədən doldurulmuş şprisdə buraxılan vaksinin istifadəsinə dair təlimatlar

İynə

Şpris



1. Şprisin silindrini bir əldə tutaraq (şprisin porşenindən tutmayın), qapağını saat əqrəbinin əksi istiqamətində burmaqla çıxarın.

2. İynəni şprisə taxmaq üçün, tam kilidləndiyini hiss edəndək iynəni şprisin iynə taxılan ucluğu üzərində saat əqrəbi istiqamətində fırladın (şəkilə baxın).

Bəzən bir qədər çətin çıxan iynəqoruyucu qapağı çıxarın.

Vaksini yeridin.

İstifadə edilməmiş və ya qalıq məhsul yerli tələblərə uyğun qaydada zərərsizləşdirilməlidir.

Əlavə təsirləri

Klinik tədqiqatlarda təxminən 22.500 uşaq və vaxtından qabaq doğulmuş 137 körpəyə birincili vaksinasıya olaraq, *Sinfloriks*TM preparatının təqribən 64.000 dozası təyin edilmişdir. Bundan əlavə, təxminən 19.500 uşaq və vaxtından qabaq doğulmuş 116 körpəyə həyatının ikinci ilində *Sinfloriks*TM preparatının gücləndirici (buster) dozası təyin olunmuşdur. 2-5 yaşlar arasında olan təxminən 400 uşaqda isə peyvəndin təhlükəsizliyi qiymətləndirilmişdir. Bütün tədqiqat araşdırmalarında *Sinfloriks*TM tövsiyə edilən uşaq vaksinləri ilə yanaşı təyin edilmişdir.

Birincili vaksinasıya zamanı əlavə təsirlərin say və intensivliyində heç bir dəyişiklik müşahidə edilməmişdir.

Qeyd edilən vaksinlə yanaşı tamhüceyrəli göyöskürək vaksinləri təyin edilən uşaqlarda reaktogenliyin artması müşahidə edilmişdir.

Qeydə alınmış əlavə reaksiyalar (bütün yaş qruplarında) aşağıdakı tezliklər üzrə təsnif olunmuşdur: Çox tez-tez rast gələn: ($\geq 1/10$) / Tez-tez rast gələn: ($\geq 1/100$ -dən $< 1/10$ -dək) / Bəzən rast gələn: ($\geq 1/1000$ -dən $< 1/100$ -dək) / Nadir rast gələn: ($\geq 1/10000$ -dən $< 1/1000$ -dək) / Çox nadir rast gələn: $< 1/10000$

Tezlik	Əlavə reaksiyalar
Klinik tədqiqatlar	
Çox tez-tez rast gələn:	İştahasızlıq, qıcıqlanma, yuxululuq, inyeksiya nahiyəsində ağrı, qızartı və şişkinlik, rektal hərarət $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (< 2 yaş)
Tez-tez rast gələn	İnyeksiya nahiyəsi reaksiyaları, məs., sərtləşmə; rektal hərarətin $> 39^{\circ}\text{C}$ olması (< 2 yaş)
Bəzən rast gələn:	Həddindən artıq tez doğulmuş körpələrdə şiddətli ağırlama, apnoe (\leq gestasiyanın 28-ci həftəsi) ("Xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın) ishal, səpgi, qusma, inyeksiya nahiyəsində hematoma, qansızma və düyün əmələ gəlməsi
Nadir rast gələn	Allergik reaksiyalar (allergik dermatit, atopik dermatit və ekzema kimi əlamətlər), qıcolmalar (febril qıcolma da daxil olmaqla), urtikar ⁽¹⁾ səpgi
Çox nadir rast gələn	Angioödem, Kavasaki xəstəliyi
<i>Revaksinasiyadan (gücləndirici vaksinasıya) və ya dəstəkləyici vaksinasiyadan sonra qeydə alınmış əlavə reaksiyalar:</i>	
Tez-tez rast gələn	Rektal hərarət $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (2 yaşdan 5 yaşadək)
Bəzən rast gələn	Qaşınma, inyeksiya edilmiş aşağı ətrafda diffuz şişkinlik (bəzən yanaşı oynaqın da prosesə cəlb olunması) kimi inyeksiya nahiyəsi reaksiyaları; yaş < 2 yaş: hərarət $> 40^{\circ}\text{C}$ (rektal); 2 yaşdan 5 yaşadək: baş ağrısı, ürəkbulanma və hərarət $> 39^{\circ}\text{C}$ (rektal)
Postmarketing təcrübə	
Nadir rast gələn	Hipotonik-hiporesponsiv epizodlar
Çox nadir rast gələn	Anafilaksiya

⁽¹⁾ Nadir hallarda 12-23 aylıq uşaqlarda dəstəkləyici vaksinasıya zamanı.

⁽²⁾ > 12 ay uşaqlar gücləndirici vaksinasıya sonrası birincili seriya körpələrlə müqayisədə yerli reaksiyalara daha çox meyillidirlər.

*Sinfloriks*TM-in təhlükəsizliyini 83 İİV-aktiv körpələrdə, İİV-aktiv analardan doğulan 101 İİV-negativ körpələrdə və 150 OHA-lı uşaqlar üzərində qiymətləndirilib. Nəticələr bu yüksək risk qruplar və sağlam uşaqların arasında *Sinfloriks*TM-in analoji reaktogenliyi və təhlükəsizlik profili göstərir.

Doza həddinin aşılması

Məlumat mövcud deyil.

Buraxılış forması

*Sinfloriks*TM aşağıdakı şəkildə qablaşdırılır:

əvvəlcədən doldurulmuş, stopperli porşenə (rezin-butil) malik şpris (1 tip şüşə) (bir dozalıq – 0,5 ml), iynə ilə. 1 şpris içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

iki doza (1 ml) olan, stopperli (rezin-butil) flakon (1-ci növ şüşə). 100 flakon içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

2-8°C temperaturda soyuducuda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Dondurmaq olmaz.

İşıq şualarından qorumaq üçün orijinal qablaşdırmada saxlamaq lazımdır.

*Sinfloriks*TM soyuducudan çıxarıldıqdan sonra mümkün qədər tez istifadə olunmalıdır. Bununla belə, *Sinfloriks*TM-in stabilliyə dair əldə olunmuş məlumatları göstərir ki, vaksın soyuducudan kənarında 8°C və 25°C arasındakı temperaturlarda 72 saatadək saxlanıldıqda tərkibi sabit qalır və istifadəyə yararlıdır.

İki dozalı flakonu ilk dəfə açdıqdan sonra dərhal istifadə etmək tövsiyə olunur. Əgər dərhal istifadə edilməzsə, vaksın soyuducuda saxlanmalıdır (2-8°C). 6 saat ərzində istifadə edilməzsə, vaksın zərərsizləşdirilməlidir.

Yararlılıq müddəti

4 il.

Yararlılıq müddəti qablaşdırıldığı qutunun üzərində qeyd olunmuşdur.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belçika.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belçika.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belçika.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belçika.

Azərbaycan Respublikası ərazisində məhsulun keyfiyyəti ilə istehlakçıların iddialarını qəbul edən və farmakonəzarət məsələləri üzrə məsul təşkilatın adı və ünvanı:

“Zeytun Pharmaceuticals”

AZ1000, Azərbaycan, Bakı şəhəri, Zərifə Əliyeva küçəsi 93, «BEGOC» Biznes Mərkəzi

Telefon: +994124047885 (359)

Mob: +994512251225

Elektron ünvan: rafiq.ibrahimov@zeytunpharma.az, oax70065@gsk.com

Synflorix GSK şirkətlər qrupuna məxsus olan ticarət nişanıdır.

©2016 GSK şirkətlər qrupu.