

НД РБ

8352 - 2017

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Синфлорикс**, суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза



**КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Синфлорикс является конъюгированной вакциной, содержащей пневмококковые полисахариды *Streptococcus pneumoniae*, конъюгированные с белками-носителями.

Основной белок-носитель – D-протеин является поверхностным белком нетипируемой *Haemophilus influenzae*. Другие белки-носители – столбнячный и дифтерийный анатоксины.

Каждая доза разведенной вакцины 0,5 мл содержит:

**Действующие вещества:**

Пневмококковые конъюгаты<sup>1</sup>

(полисахарид / белок-носитель):

1. Полисахарид серотипа 1 / PD	1 мкг
2. Полисахарид серотипа 4 / PD	3 мкг
3. Полисахарид серотипа 5 / PD	1 мкг
4. Полисахарид серотипа 6B / PD	1 мкг
5. Полисахарид серотипа 7F / PD	1 мкг
6. Полисахарид серотипа 9V / PD	1 мкг
7. Полисахарид серотипа 14 / PD	1 мкг
8. Полисахарид серотипа 18C / TT	3 мкг
9. Полисахарид серотипа 19F / DT	3 мкг
10. Полисахарид серотипа 23F / PD	1 мкг

Белки-носители:

PD: протеин D <i>Haemophilus influenzae</i>	9-16 мкг <sup>2</sup>
TT: анатоксин столбнячный	5-10 мкг <sup>2</sup>
DT: анатоксин дифтерийный	3-6 мкг <sup>2</sup>

**Вспомогательные вещества:**

Алюминия фосфат, натрия хлорид, вода для инъекций.

<sup>1</sup> Пневмококковые конъюгаты представляют собой полисахариды, полученные из грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с соответствующим белком-носителем.

<sup>2</sup> Состав препарата основан на содержании полисахаридов, и индивидуальное содержание белка-носителя зависит от отношения «полисахарид / белок».

Полный перечень вспомогательных веществ см. в Разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения.

Описание:

Мутный раствор после встряхивания. Разделяется при стоянии на бесцветную надосадочную жидкость и белый осадок.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Препарат Синфлорикс показан для активной иммунизации против инвазивных инфекций, пневмонии и острого среднего отита: вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у младенцев и детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Информацию о защите от конкретных серотипов пневмококка см. в разделах 4.4 и 5.1.

Применение Синфлорикса должно определяться на основе официальных рекомендаций с учетом воздействия на пневмококковые заболевания в разных возрастных группах, а также вариабельности эпидемиологии в разных географических районах.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Календарь вакцинации с применением препарата Синфлорикс должен соответствовать официальным рекомендациям.

Лицам, получившим первую дозу вакцины Синфлорикс, рекомендуется пройти полный курс вакцинации с использованием вакцины Синфлорикс.

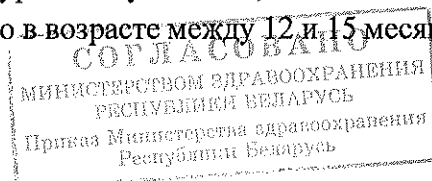
##### Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев

###### *Первичная иммунизация тремя дозами*

Рекомендованная схема иммунизации, обеспечивающая оптимальный уровень защиты, состоит из 4 доз по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз, первая из которых, как правило, вводится в возрасте 2-х месяцев, а последующие – с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Первую дозу можно вводить в возрасте с 6 недель. Ревакцинирующую дозу (четвертую дозу) рекомендуется вводить не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичного курса иммунизации; она может быть введена в возрасте 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте между 12 и 15 месяцами) (см. разделы 4.4 и 5.1).

###### *Первичная иммунизация двумя дозами*

В случае, когда Синфлорикс назначается в рамках плановой программы иммунизации, весь курс может состоять из 3 доз по 0,5 мл каждая. Первую дозу можно вводить в возрасте с 6 недель, вторую – через 2 месяца после первой. Ревакцинирующая (третья) доза вводится не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичной иммунизации; она



может быть введена в возрасте 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте между 12 и 15 месяцами) (см. раздел 5.1).

8352 - 2017

#### Дети, рожденные между 27-ой и 36-ой неделями гестации

Рекомендованная схема иммунизации детей, родившихся преждевременно (не менее 27 недель гестации), состоит из 4 доз по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз, первая из которых вводится в возрасте 2-х месяцев, а последующие – с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Ревакцинирующая (четвертая) доза вводится не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичной иммунизации (см. разделы 4.4 и 5.1).

#### Ранее не вакцинированные дети в возрасте $\geq 7$ месяцев:

##### - Дети в возрасте 7-11 мес:

Схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 1-го месяца между дозами. Введение третьей дозы (ревакцинация) рекомендовано проводить на втором году жизни, не ранее чем через 2 месяца после введения последней первичной дозы.

##### - Дети в возрасте 12 мес - 5 лет:

Схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 2-х месяцев между дозами.

#### Особые группы пациентов

Лицам с сопутствующими состояниями, предрасполагающими к возникновению инвазивной пневмококковой инфекции (такими как ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека), серповидно-клеточная анемия (СКА) или нарушение функции селезенки) вакцина Синфлорикс может быть введена в соответствии с вышеуказанными схемами, за исключением того, что детям, начинающим вакцинацию в возрасте с 6 недель до 6 месяцев, следует использовать 3-дозовую схему первичной вакцинации (см. разделы 4.4 и 5.1).

#### Пациенты детского возраста

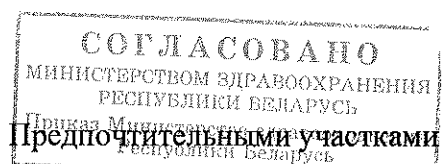
Безопасность и эффективность применения вакцины Синфлорикс у детей старше 5 лет не установлены.

#### **Использование вакцины Синфлорикс и других пневмококковых конъюгированных вакцин**

Имеется ограниченный объем клинических данных об использовании вакцины Синфлорикс и 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV13) в ходе одного курса иммунизации человека (см. раздел 5.1).

#### Способ введения

Вакцину следует вводить путем внутримышечной инъекции. Предпочтительными участками являются переднебоковая часть бедра у младенцев или дельтовидная мышца плеча у маленьких детей.



#### 4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам, или любым белкам-носителям.

Как и при применении других вакцин, введение вакцины Синфлорикс следует отложить в острый период заболевания, сопровождающийся тяжелым лихорадочным состоянием. Однако при наличии незначительной инфекции, такой как простуда, вакцинацию откладывать не следует.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств необходимо четко фиксировать название и номер серии введенного препарата.

##### Перед проведением иммунизации

Как и в случае других инъекционных вакцин, привитые должны находиться под медицинским наблюдением, при этом в наличии должны быть все средства для оказания медицинской помощи в редких случаях возникновения анафилактической реакции после введения вакцины.

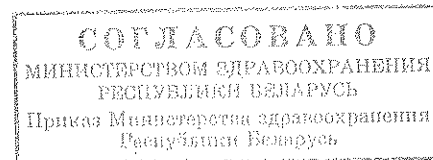
Следует учитывать потенциальный риск возникновения апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48-72 часов при проведении первичной иммунизации глубоко недоношенных детей (рожденных в срок гестации  $\leq 28$  недель) и, в особенности детей с незрелостью органов дыхания в анамнезе. Ввиду высокой пользы вакцинации данной группы детей ее проведение нельзя отменять или откладывать.

Синфлорикс ни при каких обстоятельствах не следует вводить внутривенно и внутривенно. Данные о подкожном введении Синфлорикса отсутствуют.

У детей в возрасте старше двух лет после вакцинации или иногда перед ней возможны обмороки как психогенная реакция на инъекцию. Перед вакцинацией важно удостовериться, что ребенок не получит повреждений в случае обморока.

Как и для других вакцин, вводимых внутримышечно, Синфлорикс следует с осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции в связи с риском кровотечения при внутримышечном введении.

##### Информация о защите, обеспечиваемой вакциной



Необходимо следовать официальным рекомендациям по иммунизации против дифтерии, столбняка и *Haemophilus influenzae* тип b.

Доказательств того, что Синфлорикс обеспечивает защиту в отношении серотипов пневмококков, не входящих в состав вакцины, за исключением перекрестно реагирующе

серотипа 19А (см. раздел 5.1) или в отношении нетипируемой *Haemophilus influenzae*, недостаточно. Синфлорикс не обеспечивает защиту от других микроорганизмов.

Как и при применении других вакцин, защитная иммунная реакция в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии или среднего отита, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, а также перекрестно реагирующим серотипом 19А, может формироваться не у всех вакцинированных.

Кроме того, в связи с тем, что средний отит и пневмония могут быть вызваны большим количеством других микроорганизмов, помимо серотипов *Streptococcus pneumoniae*, входящих в состав вакцины, предполагается, что общая защитная реакция в отношении этих заболеваний будет ограниченной и значительно слабее, чем защитная реакция в отношении инвазивных заболеваний, вызываемых вакцинными серотипами и серотипом 19А (см. раздел 5.1)

В клинических исследованиях вакцина Синфлорикс вызывала формирование иммунной реакции ко всем 10 серотипам, входящим в состав вакцины, однако степень реакции для различных серотипов варьировала. Функциональная иммунная реакция к серотипам 1 и 5 была слабее, чем ко всем другим серотипам вакцины. Неизвестно, приводит ли данное снижение функциональной иммунной реакции на серотипы 1 и 5 к снижению защитной эффективности в отношении инвазивных инфекций, пневмонии или среднего отита, вызванных данными серотипами (см. раздел 5.1)

Дети должны получать режим дозирования Синфлорикса, соответствующий их возрасту на момент начала серии вакцинаций (см. раздел 4.2)

#### Иммуносупрессивная терапия и иммунодефицит

У детей со сниженным иммунным статусом, обусловленным иммуносупрессивной терапией, генетическим дефектом, ВИЧ-инфекцией, воздействием в пренатальном периоде антиретровирусной терапии и/или ВИЧ или другими причинами, может наблюдаться пониженный уровень выработки антител после иммунизации.

Доступны данные по безопасности и иммуногенности вакцины при применении у детей с ВИЧ-инфекцией (бессимптомной или с симптомами легкой степени, в соответствии с классификацией ВОЗ), ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями, у детей с серповидно-клеточной анемией и детей с нарушением функции селезенки (см. разделы 4.8 и 5.1). Данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс при применении у других групп лиц с ослабленной иммунной системой недоступны и вопрос вакцинации следует рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае (см. раздел 4.2).

Применение пневмококковой конъюгированной вакцины не заменяет применение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у детей в возрасте  $\geq 2$  лет с заболеваниями (такими как серповидно-клеточная анемия, аспления, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания или иные иммунные нарушения), которые являются фактором

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения

риска развития инвазивных заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*. При наличии рекомендаций детям из группы риска в возрасте  $\geq 24$  месяцев и уже привитым вакциной Синфлорикс следует назначать 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину. Интервал между введением пневмококковой конъюгированной вакцины (Синфлорикс) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины должен составлять не менее 8 недель. Не имеется данных о том, приводит ли введение пневмококковой полисахаридной вакцины детям, получившим первичную иммунизацию вакциной Синфлорикс, к гипореактивности последующим дозам пневмококковой полисахаридной или пневмококковой конъюгированной вакцины.

#### Профилактическое применение жаропонижающих средств

Профилактическое применение жаропонижающих средств до или сразу после введения вакцины может снизить частоту и интенсивность поствакцинальных лихорадочных реакций. Клинические данные, полученные при применении парацетамола и ибупрофена, позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить частоту развития лихорадки, в то время как при профилактическом применении ибупрофена было продемонстрировано ограниченное снижение частоты развития лихорадки. Клинические данные позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить иммунный ответ на вакцину Синфлорикс. Одна клиническая значимость этих данных неизвестна.

Профилактическое применение жаропонижающих средств рекомендуется:

- для всех детей, получающих Синфлорикс одновременно с другими вакцинами, содержащими цельноклеточный коклюшный компонент, в связи с повышенной частотой фебрильных реакций (см. раздел 4.8);
  - для детей с судорожными синдромами или с фебрильными судорогами в анамнезе.
- Лечение жаропонижающими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с локальными руководствами.

#### Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе, то есть практически не содержит натрия.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Применение с другими вакцинами

Синфлорикс можно назначать одновременно с любой из следующих моновалентных и комбинированных вакцин (включая DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib): бесклеточная вакцина против дифтерии-столбняка-коклюша (DTPa), вакцина против вирусного гепатита В (HBV), инактивированная вакцина против полиомиелита (IPV), вакцина для профилактики *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), цельноклеточная вакцина против дифтерии-столбняка-коклюша (DTPw), вакцина против кори-эпидемического паротита-краснухи (MMR), вакци-



для профилактики ветряной оспы (V), менингококковая конъюгированная вакцина серогруппы C (конъюгаты CRM197 и TT), менингококковая конъюгированная вакцина серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат TT), пероральная вакцина против полиомиелита (OPV), пероральная вакцина против ротавирусной инфекции.

Различные вакцины всегда следует вводить в различные участки тела!

Клинические исследования продемонстрировали, что иммунный ответ и профиль безопасности совместно вводимых вакцин остаются неизменными, за исключением ответа на инактивированную вакцину против полиомиелита (полиовирус типа 2), в отношении которой в ходе различных исследований наблюдались непостоянные результаты (показатели серопротекции варьировали в диапазоне от 78% до 100%). Кроме того, при введении менингококковой конъюгированной вакцины серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат TT) одновременно с бустерной дозой вакцины Синфлорикс на втором году жизни детям, которым был проведен курс первичной вакцинации из трех доз вакцины Синфлорикс, для одного пневмококкового серотипа (18С) наблюдалось снижение средних геометрических концентраций (GMC) и среднего титра опсонофагоцитирующей активности (OPA GMT). Влияния совместного введения на другие 9 пневмококковых серотипов не выявлено. Наблюдалось увеличение выработки антител к Hib-TT конъюгату, дифтерийному и столбнячному антигенам. Клиническое значение данного явления неизвестно.

#### Применение с иммуносупрессивными препаратами системного действия

Как и при применении других вакцин, можно ожидать, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, адекватный иммунный ответ может быть не получен.

#### Применение жаропонижающих средств в профилактических целях

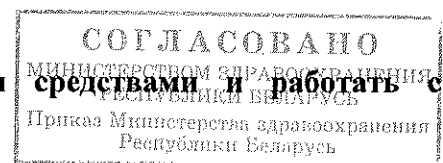
Клинические данные предполагают, что профилактическое применение парацетамола с целью снижения вероятности возникновения поствакцинальных фебрильных реакций может снизить иммунный ответ на Синфлорикс. Однако, клиническая значимость данного наблюдения не установлена (см. раздел 4.4).

### **6 Фертильность, беременность и лактация**

Вакцина Синфлорикс не предназначена для применения у взрослых.

Данных о применении вакцины у женщин в период беременности или лактации не получено. Данные репродуктивных исследований у животных отсутствуют.

### **7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**



Не применимо, так как лекарственное средство показано для детей в возрасте с 6 недель до 5 лет.

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### Данные клинических исследований

Оценка безопасности вакцины Синфлорикс проводилась на основании данных клинических исследований, в ходе которых около 63 905 доз вакцины Синфлорикс было введено 22 429 здоровым детям и 137 недоношенным детям в качестве курса первичной вакцинации. Кроме того, 19 466 детей и 116 детей, родившихся недоношенными, были ревакцинированы вакциной Синфлорикс на втором году жизни.

Безопасность также была оценена у 435 ранее непривитых детей в возрасте от 2 до 5 лет, которых 285 человек получили 2 дозы Синфлорикса.

Во всех испытаниях Синфлорикс вводили одновременно с рекомендованными детскими вакцинами.

Наиболее частыми побочными реакциями, наблюдаемыми у детей после первичной вакцинации, были покраснение в месте введения и раздражительность, которые наблюдались после введения 41% и 55% всех доз, соответственно. После ревакцинации наиболее частыми побочными реакциями являлись боль в месте введения и раздражительность, которые наблюдались с частотой 51% и 53% соответственно. В большинстве случаев реакции были непродолжительными, от легкой до средней степени тяжести.

Не отмечалось какого-либо увеличения частоты или степени тяжести побочных реакций при введении последующих доз в рамках первичной вакцинации.

Реактогенность была схожа у детей в возрасте старше 12 месяцев и у детей младше 12 месяцев за исключением такой побочной реакции, как боль в месте введения, частота которой увеличивалась с увеличением возраста: боль регистрировалась у более чем 39% детей младше 12 месяцев и у более 58% детей старше 12 месяцев.

После ревакцинации у детей старше 12 месяцев более вероятно появление реакций в месте введения, по сравнению с частотой, наблюдаемой у детей в ходе курса первичной вакцинации Синфлорикс.

После проведения «наверстывающей» вакцинации у детей в возрасте с 12 до 23 месяцев крапивница регистрировалась чаще (как нечастая побочная реакция) по сравнению с частотой, наблюдаемой у детей в ходе курса первичной вакцинации и ревакцинации.

Отмечалась более высокая реактогенность у детей при сопутствующем применении цельноклеточных коклюшных вакцин. В клиническом исследовании дети получили либо вакцину Синфлорикс (N = 603), либо семивалентную вакцину Превенар (N = 203) совместно с цельноклеточной вакциной для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (DTPw).

После курса первичной вакцинации лихорадка  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  и  $> 39^{\circ}\text{C}$  регистрировалась соответственно у 86,1 % и 14,7% детей, получивших Синфлорикс, и у 82,9% и 11,6% детей, иммунизированных семивалентной вакциной Превенар.



В сравнительных клинических исследованиях частота появления местных и общих побочных реакций в течение четырех дней после введения каждой дозы вакцины Синфлорикс находилась в том же диапазоне, что и после введения семивалентной вакцины Превенар.

Зарегистрированные нежелательные реакции перечислены в соответствии со следующей частотой:

Очень часто	( $\geq 1/10$ )
Часто	( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )
Нечасто	( $\geq 1/1\ 000$ , но $< 1/100$ )
Редко	( $\geq 1/10\ 000$ , но $< 1/1\ 000$ )
Очень редко	( $< 1/10\ 000$ )

В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс*	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции (такие как экзема, аллергический дерматит, атопический дерматит)
	Очень редко	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Потеря аппетита
Нарушения психики	Очень часто	Раздражительность
	Нечасто	Патологический плач
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость
	Редко	Судороги (включая фебрильные)
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Болезнь Kawasaki
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Апноэ у глубоко недоношенных детей (рожденных на 28 неделе беременности или раньше) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Сыпь
	Редко	Крапивница
Общие реакции и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка при ректальном измерении $\geq 38^\circ\text{C}$ (в возрасте $< 2$ лет), боль, покраснение, припухлость в месте инъекции
	Часто	Лихорадка при ректальном измерении $> 39^\circ\text{C}$ (в возрасте $< 2$ лет), реакции в месте введения, такие как уплотнение в

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Подпись: Министрства здравоохранения  
Республики Беларусь

		месте инъекции
	Нечасто	Реакции в месте введения, такие как гематома, кровоизлияние, уплотнение в месте инъекции
<i>Побочные реакции, которые дополнительно регистрировались при ревакцинации после курса первичной вакцинации и/или «наверстывающей» вакцинации</i>		
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
Общие реакции и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка (ректально $\geq 38$ °C в возраст от 2 до 5 лет)
	Нечасто	Лихорадка > 40 °C ректально (у детей в возрасте < 2 лет), лихорадка > 39 °C ректально (у детей в возрасте от 2 до 5 лет), реакции в месте введения, такие как диффузный отек конечности, в которую вводилась инъекция, иногда вовлечением смежного сустава, зуд

\*В соответствии с терминологией MedDRA (Медицинский словарь терминов для нормативной правовой деятельности)

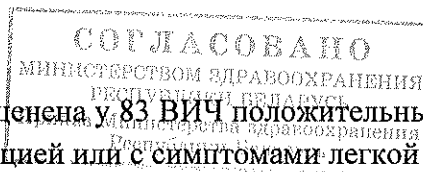
#### Данные, полученные в ходе пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс*	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилаксия
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Гипотоническо-гипореспонсивный эпизод

\* В соответствии с терминологией MedDRA (Медицинский словарь терминов для нормативно-правовой деятельности)

#### Особые группы пациентов

Безопасность вакцины Синфлорикс была оценена у 83 ВИЧ положительных (ВИЧ+/+) детей грудного возраста (с бессимптомной инфекцией или с симптомами легкой степени, согласно классификации ВОЗ), у 101 ВИЧ отрицательного ребенка, рожденного ВИЧ положительной матерью (ВИЧ+/-), и у 50 детей с серповидно-клеточной анемией (СКА), получающих первичную вакцинацию. Из них, 76, 96 и 49 детей соответственно получили ревакцинирующую дозу. Безопасность вакцины Синфлорикс была также оценена у 50 детей с СКА, у которых вакцинация была начата в возрасте 7–11 месяцев (все они получили ревакцинацию), и у 50 детей с СКА, у которых вакцинация была начата в возрасте 12–17 месяцев. Результаты свидетельствуют о сопоставимом профиле реактогенности и безопасности вакцины Синфлорикс в этих группах высокого риска и у здоровых детей.



**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.

**Республика Беларусь**

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел/Факс: +37517 242 00 29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

**9 Передозировка**

Не зафиксировано.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****1 Фармакодинамические свойства**

Вакцины для профилактики бактериальных инфекций. Вакцины для профилактики пневмококковых инфекций. Код АТХ: J07AL52.

**Эпидемиологические данные**

10 серотипов пневмококка, включенных в эту вакцину, представляют собой основные серотипы, вызывающие заболевания в Европе, охватывающие примерно от 56% до 90% инвазивных пневмококковых заболеваний (ИПД) у детей в возрасте до 5 лет. В этой возрастной группе серотипы 1, 5 и 7F составляют от 3,3% до 24,1% случаев ИПД в зависимости от изучаемой страны и периода времени.

Пневмония различной этиологии является ведущей причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. В проспективных исследованиях было подсчитано, что *Streptococcus pneumoniae* является причиной 30-50% случаев пневмонии.

Острый средний отит (АОМ) - распространенное детское заболевание различной этиологии. Бактерии могут быть ответственны за 60-70% клинических эпизодов АОМ. *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемая *Haemophilus influenzae* (NTHi) являются наиболее распространенными причинами бактериальной АОМ во всем мире.

**Эффективность и действенность в клинических испытаниях**

В крупномасштабном двойном слепом кластерном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании фазы III/IV, проведенном в Финляндии (FinIP), дети были

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

рандомизированы на 4 группы в соответствии с двумя схемами (двухдозовой (в возрасте 3 и 5 месяцев) или трехдозовой (в возрасте 3, 4 и 5 месяцев)) первичной вакцинации с введением ревакцинирующей дозы в возрасте 11 месяцев). Дети получали либо вакцину Синфлорикс (2/3 кластеров), либо вакцину против гепатита в качестве контроля (1/3 кластеров). В когортах «наверстывающей» вакцинации дети в возрасте 7-11 месяцев на момент введения первой дозы вакцины получали Синфлорикс или вакцину для профилактики гепатита В в соответствии с двухдозовой схемой первичной вакцинации с последующим введением бустерной дозы, а дети в возрасте 12-18 месяцев на момент введения первой дозы получали 2 дозы вакцины Синфлорикс или вакцины для профилактики гепатита А, использующейся в качестве контрольной вакцины. Период наблюдения после введения первой дозы, в среднем составил от 24 до 28 месяцев для инвазивных инфекций и пневмонии, диагностированной в больнице. В исследовании вложенной выборки за детьми наблюдали до достижения их возраста около 21 месяцев для оценки влияния на носоглоточное носительство диагностированный врачом острый средний отит, о котором сообщали родители.

В крупномасштабном двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании фазы III (COMPAS – Клиническое исследование среднего отита и пневмонии, проведенном в Аргентине, Панаме и Колумбии, дети в возрасте с 6 до 16 недель получали либо вакцину Синфлорикс, либо контрольную вакцину для профилактики гепатита В в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, после чего в возрасте 15-18 месяцев вводилась либо вакцина Синфлорикс, либо контрольная вакцина для профилактики гепатита А.

Инвазивные пневмококковые инфекции (включая сепсис, менингит, пневмонию бактериемией и бактериемию)

Эффективность в возрастной когорте до 7 месяцев на момент включения в исследование. Была продемонстрирована эффективность вакцины в предотвращении инвазивной пневмококковой инфекции, подтвержденной культурально и вызванной вакцинными пневмококковыми серотипами, при введении вакцины Синфлорикс детям по схеме 2+1 и 3+1 в исследовании FinIP или схеме 3+1 в исследовании COMPAS (см. таблицу 1).

**Таблица 1: Количество случаев IPD серотипа вакцины и эффективность вакцины (FinIP) или эффективность (COMPAS) у младенцев в возрасте до 7 месяцев при зачислении, получивших по крайней мере одну дозу вакцины (общая вакцинированная когорта младенцев)**

Тип ИПИ*	FinIP		COMPAS	
	Количество случаев ИПИ	Эффективность вакцины (95% доверительный интервал)	Количество случаев ИПИ	Эффективность вакцины (95% доверительный)
		<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		

								интервал)
	Синфлорикс схема вакцинации 3+1 (N = 10 273)	Синфлорикс схема вакцинации 2+1 (N = 10 054)	Контроль <sup>(2)</sup> (N = 10 200)	Схема вакцинации 3+1	Схема вакцинации 2+1	Схема вакцинации 3+1 (N = 11 798)	Контроль (N = 11 799)	Схема вакцинации 3+1
Вакцинный серотип ИПИ <sup>(1)</sup>	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82.8; 100)	91.8% <sup>(4)</sup> (58.3; 99.6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77.3; 100)
Серотип 6В ИПИ	0	0	5	100% (54.9; 100)	100% (54.5; 100)	0	2	-
Серотип 14 ИПИ	0	0	4	100% (39.6; 100)	100% (43.3; 100)	0	9	100% (49.5; 100)

\*ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция

N – количество лиц в группе

- (1) В исследовании FinIP за исключением серотипов 6В и 14, случаи подтвержденной культурально инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинным серотипом, были зарегистрированы для серотипов 7F (1 случай в кластерах Синфлорикс 2+1), 18 С, 19F и 23 F (1 случай в каждом кластере контроля). В исследовании COMPAS в контрольной группе в дополнение к серотипам 6В и 14 были выявлены серотипы 5 (2 случая), 18 С (4 случая) и 23F (1 случай).
- (2) Объединены 2 группы кластеров контроля
- (3)  $p < 0.0001$
- (4)  $p = 0.0009$
- (5) в когорте согласно протоколу (АТР) эффективность вакцины составила 100% (95% доверительный интервал: 74,3 – 100; 0 случаев по сравнению с 16)

В FinIP общая наблюдаемая смертность от культурально подтвержденного IPD составила 100% (95% ДИ: 85,6; 100; 0 против 14 случаев) для схемы 3+1, 85,8% (95% ДИ: 49,1; 97,8; 2 против 14 случаев) для схемы 2+1 и 93,0% (95% ДИ: 74,9; 98,9; 2 против 14 случаев) независимо от графика первичной вакцинации. В COMPAS он составил 66,7% (95% ДИ: 21,8; 85,9; 7 против 21 случая).

#### Эффективность после «наверстывающей» вакцинации

Среди 15 447 детей в когортах «наверстывающей» вакцинации в группах препарата Синфлорикс не было выявлено ни одного случая подтвержденной инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), в то время как в контрольных группах было зарегистрировано 5 случаев ИПИ, вызванной вакцинными серотипами (серотипы 4, 6В, 7F, 14 и 19F).



Пневмония

Эффективность в отношении пневмонии оценивалась в рамках исследования COMPAS. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения через 2 недели после введения дозы 3 в когорте согласно протоколу (АТР) составила 23 месяца (0–34 месяца) для целей промежуточного анализа (ПА) и 30 месяцев (0–44 месяца) для целей заключительного анализа. В конце указанных периодов последующего наблюдения для целей ПА или заключительного анализа средний возраст детей в когорте АТР равнялся 29 месяцам (4–41 месяц) и 36 месяцам (4–50 месяцев) соответственно. Доля субъектов исследования, которые получили бустерную дозу в когорте АТР, составила 92,3% в обоих анализах.

Эффективность препарата Синфлорикс в профилактике первых эпизодов вероятной бактериальной внебольничной пневмонии (ВБП), начиная через 2 недели после введения 3-й дозы, была показана в когорте АТР (Р-значение  $\leq 0,002$ ) по данным промежуточного анализа (определяется на основе наступления событий; первичная цель). Под вероятной бактериальной ВБП (Б-ВБП) понимают подтвержденные рентгенологические случаи ВБП, при которой при рентгенологическом исследовании грудной клетки наблюдается либо альвеолярный инфильтрат/плевральный выпот, либо неальвеолярные инфильтраты при условии выявления уровня С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 40$  мг/л.

Данные по эффективности вакцины в отношении Б-ВБП, полученные в ходе промежуточного анализа, представлены далее (таблица 2).

**Таблица 2: Количество и процентное отношение субъектов с первыми эпизодами Б-ВБП, наблюдаемыми начиная с двух недель после введения 3-й дозы вакцины Синфлорикс или контрольной вакцины, и эффективность вакцины (когорта АТР).**

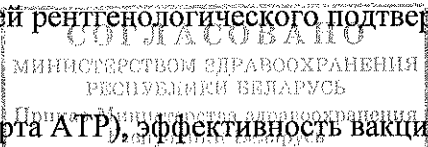
Синфлорикс N=10 295		Контрольная вакцина N=10 201		Эффективность вакцины
n	%(n/N)	n	%(n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% ДИ: 7,7; 34,2)

N количество субъектов в группе

n/% количество/процентное отношение субъектов с первым эпизодом Б-ВБП, зарегистрированным в любое время начиная с двух недель после введения 3-й дозы вакцины

ДИ Доверительный интервал

По данным промежуточного анализа (когорта АТР) эффективность вакцины в отношении первых эпизодов ВБП с альвеолярными инфильтратами или плевральным выпотом (ВБП) определению ВОЗ составила 25,7% (95% ДИ: 8,4; 39,6), в отношении первых эпизодов клинически подозреваемой ВБП, требующей рентгенологического подтверждения, – 6,7% (95% ДИ: 0,7; 12,3).



По данным заключительного анализа (когорта АТР), эффективность вакцины (первый эпизод) в отношении Б-ВБП равнялась 18,2% (95% ДИ: 4,1; 30,3); пневмонии по определению ВОЗ – 22,4% (95% ДИ: 5,7; 36,1), клинически подозреваемой ВБП, требующей рентгенологического подтверждения, – 7,3% (95% ДИ: 1,6; 12,6). Эффективность против бактериальной пневмококковой пневмонии или эмпиемы, вызванной вакцинными серотипами, составила 100% (95% ДИ: 41,9; 100). Вакцинальная защита от Б-ВБП до введения бустерной дозы, во время ее введения или после этого составила 13,6% (95% ДИ 11,3; 33,0) и 21,7% (95% ДИ: 3,4; 36,5) соответственно. Вакцинальная защита от пневмонии

по определению ВОЗ достигла 15,1% (95% ДИ: -15,5; 37,6) и 26,3% (95% ДИ: 4,4; 43,2) соответственно.

Наибольшие показатели снижения частоты случаев Б-ВВП и ВВП по определению ВОЗ отмечались у детей в возрасте < 36 месяцев (эффективность вакцины 20,6% (95% ДИ: 6,5; 32,6) и 24,2% (95% ДИ: 7,4; 38,0) соответственно). Результаты оценки эффективности вакцины у детей в возрасте > 36 месяцев указывают на ослабевание защитного эффекта. Длительность сохранения защиты от Б-ВВП и ВВП по определению ВОЗ у детей в возрасте старше 36 месяцев в настоящее время не установлена.

Результаты исследования COMPAS, которое проводилось на территории Латинской Америки, следует интерпретировать с осторожностью из-за возможных различий в эпидемиологии пневмонии в различных географических регионах.

В исследовании FinIP эффективность вакцины в уменьшении частоты случаев диагностированной в больнице пневмонии (по кодам МКБ 10 для пневмонии) составила 26,7% (95% ДИ: 4,9; 43,5) при схеме вакцинации 3+1 и 29,3% (95% ДИ: 7,5; 46,3) при схеме вакцинации 2+1. Эффективность вакцины при догоняющей вакцинации составила 33,2% (95% ДИ: 3,0; 53,4) в когорте детей в возрасте 7–11 месяцев и 22,4% (95% ДИ: -8,7; 44,8) в когорте детей в возрасте 12–18 месяцев.

#### Острый средний отит (ОСО)

В двух исследованиях эффективности, COMPAS и РОЕТ (исследование эффективности профилактики отита среднего уха пневмококковой этиологии), изучались пневмококковые конъюгированные вакцины, содержащие протеин D: Синфлорикс и экспериментальная 11-валентная конъюгированная вакцина (дополнительно содержащая серотип 3) соответственно.

В исследовании COMPAS в анализ эффективности профилактики ОСО были включены данные 7 214 субъектов [Общая вакцинированная когорта (ОВК)], причем 5 989 субъектов вошли в когорту АТР (Таблица 3).

**Таблица 3: Эффективность вакцины в профилактике ОСО<sup>(1)</sup> по данным исследования COMPAS**

Тип или возбудитель ОСО	Эффективность вакцины (95% ДИ)
	АТР <sup>(2)</sup>
Подтвержденный клинически ОСО	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Любой пневмококковый серотип	56,1% (13,4; 77,8)
10 пневмококковых вакцинных серотипов	67,1% (17,0; 86,9)
Нетипируемые штаммы <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

ДИ Доверительный интервал

(1) Первый эпизод

(2) Максимальная продолжительность периода последующего наблюдения – 40 месяцев, начиная с двух недель после введения третьей дозы курса первичной вакцинации

(3) Не является статистически значимым согласно предварительно установленным критериям (одностороннее значение  $p=0,032$ ). Однако в ОВК эффективность вакцины в отношении первого клинического эпизода ОСО составила 19% (95% ДИ: 4,4; 31,4).

(4) Не является статистически значимым.

Во время другого масштабного рандомизированного двойного слепого исследования (РОЕТ), проведенного в Чешкой Республике и Словакии, 4 907 младенцев (когорта АТР) получили либо 11-валентную экспериментальную вакцину (11Pn-PD), содержащую 10 серотипов вакцины Синфлорикс (вместе с серотипом 3, для которого эффективность не была показана), или контрольную вакцину (вакцина против гепатита А) по графику вакцинации 3, 4, 5 и 12–15 месяцев.

Эффективность вакцины 11 Pn-PD в профилактике первого эпизода ОСО, вызванного вакцинным серотипом, составила 52,6% (95% ДИ: 35,0; 65,5). Специфическая эффективность в профилактике первого эпизода ОСО была продемонстрирована для серотипов 6В (86,5%, 95% ДИ: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% ДИ: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% ДИ: 6,3; 65,4) и 23F (70,8%, 95% ДИ: 20,8; 89,2). Для других вакцинных серотипов число случаев ОСО было слишком ограниченным, чтобы можно было сделать какие-либо выводы по эффективности. Эффективность профилактики любого эпизода ОСО, вызванного любым пневмококковым серотипом, составила 51,5% (95% ДИ: 36,8; 62,9). Эффективность вакцины в профилактике первого эпизода ОСО, вызванного NTНi, составила 31,1% (95% ДИ: -3,7; 54,2, не является значимым). Эффективность в отношении любого эпизода ОСО, вызванного NTНi, составила 35,3% (95% ДИ: 1,8; 57,4). Расчетная эффективность вакцины в отношении любого клинического эпизода среднего отита независимо от этиологии составила 33,6% (95% ДИ: 20,8; 44,3).

На основе сравнения результатов иммунологического исследования функционального вакцинального ответа (ОРА) вакцины Синфлорикс и 11-валентной вакцины, использованной во время исследования РОЕТ, ожидается, что вакцина Синфлорикс обеспечивает сопоставимую защитную эффективность против ОСО пневмококковой этиологии.

Ни в исследовании COMPAS (на основе нескольких полученных сообщений), ни в исследовании РОЕТ не наблюдалось увеличения частоты случаев ОСО, вызванного другими бактериальными патогенами или невакцинными/не связанными с вакциной серотипами.

Эффективность в отношении диагностированного врачом ОСО, о котором сообщали родители, изучалась в исследовании вложенной выборки в рамках исследования FinIP. Эффективность вакцины составила 6,1% (95% ДИ: -2,7; 14,1) при графике вакцинации 3+1 и 7,4% (95% ДИ: -2,8; 16,6) при графике вакцинации 2+1 для данной конечной точки оценки показателя ОСО в вакцинированной когорте детей.

#### Влияние на носоглоточное носительство (НГН)

Влияние вакцины Синфлорикс на носоглоточное носительство изучалось в ходе 2 двойных слепых, рандомизированных исследований с использованием неактивного контроля: в исследовании вложенной выборки в рамках FinIP в Финляндии (5 023 субъекта) и в исследовании COMPAS (1 700 субъектов).

И в исследовании COMPAS, и в финском исследовании вложенной выборки вакцина Синфлорикс обеспечивала снижение носительства вакцинных типов при явном увеличении невакцинных (за исключением серотипов, связанных с вакцинными) серотипов, наблюдаемых после введения бустерной дозы. Результаты не являлись статистически значимыми по данным всех анализов, проведенных в рамках исследования COMPAS.



Однако, в общем и целом, отмечалась тенденция к снижению общего пневмококкового носительства.

В обоих исследованиях наблюдалось значительное снижение носительства индивидуальных серотипов 6В и 19F. В финском исследовании вложенной выборки также отмечалось значительное снижение носительства индивидуальных серотипов 14, 23F, а при первичной вакцинации из 3 доз также перекрестно-реагирующего реактивного серотипа 19А.

В клиническом исследовании была дана оценка НГН у ВИЧ-положительных детей (N = 83) и ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями (N = 101), и проведено сравнение с ВИЧ-отрицательными детьми, рожденными ВИЧ-отрицательными матерями (N = 100). Контакт с ВИЧ-инфекцией или ВИЧ-инфекция не изменяют влияние вакцины Синфлорикс на пневмококковое носительство до возраста 24–27 месяцев, т.е. в течение периода до 15 месяцев после ревакцинации.

Эффективность по данным пострегистрационного мониторинга

В Бразилии вакцина Синфлорикс была включена в национальный календарь прививок (НКВ) с использованием схемы 3+1 у детей грудного возраста (в возрасте 2, 4, 6 месяцев с бустерной дозой в возрасте 12 месяцев) с догоняющей вакцинацией у детей в возрасте младше 2 лет. На основании данных, полученных за почти 3 года наблюдения после включения вакцины Синфлорикс в календарь прививок, в исследовании методом подобранных пар «случай-контроль» сообщалось о значительном снижении частоты случаев подтвержденной результатами посева или с помощью ПЦР инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), вызванной любым вакцинным серотипом, а также ИПИ, обусловленной отдельными серотипами 6В, 14 и 19А.

**Таблица 4: Сводная информация по эффективности вакцины Синфлорикс в профилактике ИПИ в Бразилии**

Типы ИПИ <sup>(1)</sup>	Скорректированная эффективность <sup>(2)</sup> % (95% ДИ)
ИПИ, вызванная любым вакцинным серотипом <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9; 92,3)
- Инвазивная пневмония или бактериемия	81,3% (46,9; 93,4)
- Менингит	87,7% (61,4; 96,1)
ИПИ, вызванная отдельными серотипами <sup>(4)</sup>	
- 6В	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19А	82,2% (10,7; 96,4)

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

(1) ИПИ, подтвержденная результатами посева или ПЦР

(2) Скорректированная эффективность отражает процентное уменьшение частоты случаев ИПИ в группе вакцинированных препаратом Синфлорикс по сравнению с невакцинированной группой с контролем искажающих факторов.

- (3) Подтвержденные результатами посева или ПЦР случаи, обусловленные серотипами 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, которые учитывались при проведении анализа.
- (4) Отдельные серотипы, для которых была достигнута статистическая значимость при проведении анализа эффективности с контролем искажающих факторов (без поправки на множественность сравнений).

В Финляндии вакцина Синфлорикс была включена в НКП со схемой 2+1 у детей грудного возраста (в возрасте 3 и 5 с бустерной дозой в возрасте 12 месяцев) без догоняющей вакцинации. Результаты сравнения данных до и после включения вакцины в НКП указывают на значительное снижение частоты случаев любой ИПИ, подтвержденной результатами посева, ИПИ, обусловленной любым вакцинным серотипом, и ИПИ, вызванной серотипом 19А.

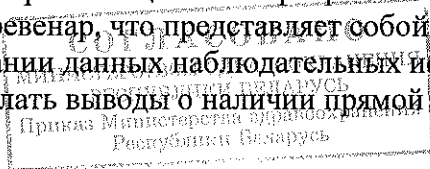
**Таблица 5: Распространенность ИПИ и соответствующее снижение частоты случаев ИПИ в Финляндии.**

ИПИ	Частота новых случаев на 100 000 человеко-лет		Относительное уменьшение распространенности <sup>(1)</sup> % (95% ДИ)
	До включения в НКП	После включения в НКП	
Любая, подтвержденная результатами посева	62,9	12,9	80% (72; 85)
Любая, обусловленная вакцинным серотипом <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86; 95)
Серотип 19А	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) Относительное уменьшение частоты новых случаев показывает, насколько уменьшилась частота заболеваемости ИПИ у детей в возрасте  $\leq 5$  лет в когорте вакцины Синфлорикс (с наблюдением в течение 3 лет после введения вакцины в НКП) по сравнению с ретроспективными когортами невакцинированных субъектов, подобранных по возрасту и сезону (с наблюдением в течение 3 лет до внедрения вакцины Синфлорикс в НКП в каждом случае).

(2) Подтвержденные результатами посева случаи, обусловленные серотипами 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, которые учитывались при проведении анализа.

В Квебеке (Канада) вакцина Синфлорикс была включена в календарь прививок для детей грудного возраста (2 дозы первичной вакцинации у детей в возрасте младше 6 месяцев с ревакцинирующей дозой через 12 месяцев) после 4,5 лет использования 7-валентной вакцины Превенар. На основании данных наблюдения в течение 1,5 лет после внедрения вакцины Синфлорикс в календарь прививок с охватом более 90% детей данной возрастной группы, имеющих показания к вакцинации, отмечалось уменьшение частоты случаев ИПИ обусловленной вакцинными серотипами (преимущественно по причине изменений в частоте заболеваний, вызванных серотипом 7F) без сопутствующего увеличения частоты случаев ИПИ, вызванной невакцинными серотипами. В целом, частота случаев ИПИ составила 35/100 000 человеко-лет в когорте вакцины Синфлорикс и 64/100 000 человеко-лет в когорте 7-валентной вакцины Превенар, что представляет собой статистически значимую разницу ( $p = 0,03$ ). На основании данных наблюдательных исследований такого типа не представляется возможным сделать выводы о наличии прямой причинно-следственной связи.



Данные по иммуногенностиНеменьшая иммунологическая эффективность по сравнению с 7-валентной вакциной Превенар

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, до регистрации оценка потенциальной эффективности вакцины Синфлорикс в профилактике ИПИ основывалась на сравнении иммунной реакции на семь серотипов, входящих в состав вакцины Синфлорикс и другой пневмококковой конъюгированной вакцины, защитная эффективность которой оценивалась ранее (например, 7-валентная вакцина Превенар). Также оценивалась иммунная реакция на три дополнительных серотипа, присутствующих в составе вакцины Синфлорикс.

В прямом сравнительном исследовании с 7-валентной вакциной Превенар была показана меньшая иммунная реакция на вакцину Синфлорикс, измеренная методом иммуноферментного анализа, для всех серотипов, за исключением серотипов 6В и 23F (верхняя граница ДИ 96,5% при разнице между группами > 10%) (Таблица 6). Для серотипов 6В и 23А, соответственно, у 65,9% и 81,4% детей, вакцинированных в возрасте 2, 3 и 4 месяцев, достигался пороговый уровень антител (т.е. 0,20 мкг/мл) через один месяц после введения третьей дозы вакцины Синфлорикс по сравнению с 79,0% и 94,1% детей, соответственно, после введения трех доз 7-валентной вакцины Превенар. Клиническая значимость данных различий не установлена, так как эффективность вакцины Синфлорикс в профилактике ИПИ, вызванной серотипом 6В, была показана во время двойного слепого клинического исследования с кластерной рандомизацией (см. таблицу 1).

Доля вакцинированных лиц, у которых достигался пороговый уровень антител в отношении трех дополнительных серотипов в составе вакцины Синфлорикс (1, 5 и 7F), составила 97,3%, 99,0% и 99,5%, что, как минимум, не уступало совокупной реакции, достигаемой в отношении 7 общих серотипов при использовании 7-валентной вакцины Превенар (95,8%).

**Таблица 6: Сравнительный анализ 7-валентной вакцины Превенар и вакцины Синфлорикс по количеству субъектов с концентрациями антител  $\geq 0,20$  мкг/мл через один месяц после введения третьей дозы**

Антитело	Синфлорикс		7-валентная вакцина Превенар		Разница в % $\geq 0,20$ мкг/мл (7-валентная вакцина Превенар минус вакцина Синфлорикс)		
	N	%	N	%	%	96,5% ДИ	
Анти-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Анти-6В	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Анти-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Анти-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Анти-18С	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Анти-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Анти-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Средние геометрические концентрации (СГК) антител после первичной вакцинации, индуцированные вакциной Синфлорикс в отношении семи общих серотипов, в целом были ниже, чем концентрации, индуцированные 7-валентной вакциной Превенар. СГК до ревакцинации (через 8–12 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации) в целом были сопоставимыми для обеих вакцин. После ревакцинации средние

геометрические концентрации антител, индуцированные вакциной Синфлорикс, были ни :  
для большинства серотипов, входящих также в состав 7-валентной вакцины Превенар.

В том же исследовании было показано, что вакцина Синфлорикс индуцирует выработку функциональных антител ко всем серотипам вакцины. Для каждого из семи общих серотипов у 87,7–100% лиц, вакцинированных вакциной Синфлорикс, и 92,1–100% лиц, вакцинированных 7-валентной вакциной Превенар, был достигнут титр опсонофагоцитирующей активности (ОФА)  $\geq 8$  через один месяц после введения третьей дозы вакцины. Разница между двумя вакцинами по процентному отношению субъектов с титрами ОФА  $\geq 8$  составила  $< 5\%$  для всех общих серотипов, включая 6В и 23F. Средние геометрические титры (СГТ) ОФА после первичной вакцинации и ревакцинации, индуцированные вакциной Синфлорикс, были ниже, чем титры, индуцированные 7-валентной вакциной Превенар для семи общих серотипов, за исключением серотипа 19F.

Для серотипов 1, 5 и 7F доля лиц, вакцинированных вакциной Синфлорикс, у которых бы достигнут титр ОФА  $\geq 8$ , составила, соответственно, 65,7%, 90,9% и 99,6% после курса первичной вакцинации и 91,0%, 96,3% и 100% после ревакцинации. Ответ ОФА на серотины 1 и 5 был менее выраженным, чем ответ на каждый из других серотипов. Значение данных результатов в плане защитной эффективности неизвестно. Ответ на серотип 7F находился в том же диапазоне, что и для семи серотипов, общих для обеих вакцин.

Также было показано, что вакцина Синфлорикс индуцирует иммунный ответ на перекрестно-реагирующий серотип 19А, при этом у 48,8% (95% ДИ: 42,9; 54,7) вакцинированных лиц достигается титр ОФА  $\geq 8$  через месяц после ревакцинации.

Введение четвертой дозы (бустерной дозы) на втором году жизни вызывало анамнестический иммунный ответ, измеряемый методом иммуноферментного анализа и на основе ОФА, в отношении вакцинных серотипов и перекрестно-реагирующего серотипа 19А, что указывает на индукцию иммунной памяти после первичного курса вакцинации и трех доз.

#### Дополнительные данные по иммуногенности

*Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев:*

#### *Схема первичной вакцинации из трех доз*

В клинических исследованиях иммуногенность вакцины Синфлорикс оценивалась по :  
курса первичной вакцинации из трех доз (6 941 субъект) с применением разных сх :  
вакцинации (в том числе в возрасте 6-10-14 недель, 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6 месяцев) и пос :  
четвертой (бустерной) дозы (5 645 субъекта), вводимой не ранее чем через 6 месяцев пос :  
последней дозы первичного курса вакцинации и в возрасте от 9 месяцев и старше. В целс :  
при разных схемах вакцинации отмечались сопоставимые иммунные ответы, хотя при схе :  
вакцинации 2-4-6 месяцев показатели иммунного ответа были несколько выше.

#### *Двухдозовая схема первичной вакцинации*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

В клинических исследованиях иммуногенность вакцины Синфлорикс оценивалась по :  
курса первичной вакцинации из двух доз (470 субъектов) с применением разных сх :  
вакцинации (в том числе в возрасте 6-14 недель, 2-4 или 3-5 месяцев) и после треть :  
(бустерной) дозы (470 субъектов), вводимой не ранее чем через 6 месяцев после последн :

дозы первичного курса вакцинации и в возрасте от 9 месяцев и старше.

В клиническом исследовании была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс при двухдозовой или трехдозовой схеме первичной вакцинации у субъектов в четырех европейских странах. Несмотря на отсутствие значимой разницы в процентном отношении субъектов с концентрациями антител  $\geq 0,20$   $\mu\text{г/мл}$  (иммуноферментный анализ) между двумя группами, процент был ниже для серотипов 6В и 23F, чем для других вакцинных серотипов (Таблица 7 и Таблица 8). Доля субъектов с титрами ОФА  $\geq 8$  в группе первичной вакцинации по двухдозовой схеме по сравнению с трехдозовой схемой была ниже для серотипов 6В, 18С и 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% для двухдозовой схемы и 88,9%, 96,2%, 97,7% для трехдозовой схемы соответственно). В целом, устойчивость иммунного ответа до ревакцинации в возрасте 11 месяцев была ниже после курса первичной вакцинации из 2 доз. При обеих схемах вакцинации для каждого вакцинного серотипа наблюдалась бустерная реакция, свидетельствующая об иммунологическом примировании (таблица 7 и таблица 8). После ревакцинации в группе с двухдозовой схемой вакцинации меньшая доза субъектов с титрами ОФА  $\geq 8$  отмечалась для серотипа 5 (87,2% в сравн. с 97,5% для субъектов, прошедших первичную вакцинацию по трехдозовой схеме) и 6В (81,1% в сравн. с 90,3%), остальные ответы были сопоставимы.

**Таблица 7: Доля субъектов, прошедших курс первичной вакцинации из двух доз, с концентрациями антител  $\geq 0,20$  мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после ревакцинации**

Антитело	$\geq 0,20$ $\mu\text{г/мл}$ (иммуноферментный анализ)					
	После первичной вакцинации			После ревакцинации		
	%	95% ДИ		%	95% ДИ	
Анти-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Анти-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Анти-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Анти-6В	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Анти-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Анти-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Анти-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Анти-18С	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Анти-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Анти-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Таблица 8: Доля субъектов, прошедших курс первичной вакцинации из трех доз, с концентрациями антител  $\geq 0,20$  мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после ревакцинации**

Антитело	$\geq 0,20$ $\mu\text{г/мл}$ (иммуноферментный анализ)					
	После первичной вакцинации			После ревакцинации		
	%	95% ДИ		%	95% ДИ	
Анти-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Анти-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Анти-6В	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Анти-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100

СОГЛАСОВАНО  
 Министерством здравоохранения  
 Республики Беларусь  
 10.02.2017  
 Министр здравоохранения  
 Республики Беларусь

Анти-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Анти-18С	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Анти-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Анти-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Что касается перекрестно-реагирующего серотипа 19А, наблюдались сопоставимые СГК антител, определенные методом иммуноферментного анализа, после курса первичной вакцинации и после ревакцинации при использовании двухдозовой схемы [0,14 мкг/мл (95% ДИ: 0,12; 0,17) и 0,73 мкг/мл (95% ДИ: 0,58; 0,92)] и трехдозовой схемы [0,19 мкг/мл (95% ДИ: 0,16; 0,24) и 0,87 мкг/мл (95% ДИ: 0,69; 1,11)]. Доля субъектов с титрами ОФА  $\geq$  8 и СГТ, наблюдавшимися после первичной вакцинации и ревакцинации, была ниже в группе двухдозовой схемы вакцинации по сравнению с группой трехдозовой схемы вакцинации. При обеих схемах вакцинации наблюдалась бустерная реакция, свидетельствующая об иммунологическом примирении.

Клинические последствия более низких показателей иммунного ответа после курса первичной вакцинации и ревакцинации при двухдозовой схеме первичной вакцинации не известны.

Во время клинического исследования, проведенного в Южной Африке, была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс после первичной вакцинации по трехдозовой (у детей в возрасте 6–10–14 недель) или двухдозовой (у детей в возрасте 6–14 недель) схеме вакцинации с последующей ревакцинацией в возрасте 9–10 месяцев. Доля субъектов, у которых было достигнуто пороговое значение концентраций антител с титрами ОФА  $\geq$  8 к вакцинным серотипам после курса первичной вакцинации, оказалась сопоставимой при двухдозовой и трехдозовой схемах вакцинации, за исключением меньшего количества субъектов с ОФА к серотипу 14. СГК антител и СГТ ОФА к большинству вакцинных серотипов были ниже при двухдозовой схеме вакцинации.

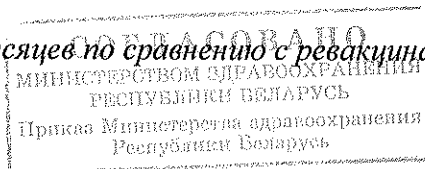
Что касается перекрестно-реагирующего серотипа 19А, доля субъектов, у которых было достигнуто пороговое значение концентраций антител с титрами ОФА  $\geq$  8, а также схожи СГК антител и СГТ ОФА после курса первичной вакцинации, оказалась сопоставимой в обеих группах.

В целом, устойчивость иммунного ответа до ревакцинации была ниже при двухдозовой схеме первичной вакцинации по сравнению с трехдозовой схемой первичной вакцинации для большинства вакцинных серотипов, при этом для серотипа 19А показатели были сопоставимыми.

#### *Ревакцинация в возрасте 9–10 месяцев*

В исследовании, проведенном в Южной Африке, бустерная доза, введенная в возрасте 9–10 месяцев, индуцировала выраженное увеличение СГК антител и СГТ ОФА к каждому вакцинному серотипу и серотипу 19А как при двухдозовой, так и при трехдозовой схеме первичной вакцинации, что указывало на иммунологическое примирение.

#### *Ревакцинация в возрасте 9–12 месяцев по сравнению с ревакцинацией в возрасте 15–18 месяцев*



В клиническом исследовании, проведенном в Индии с целью оценки бустерной дозы у 66 и 71 ребенка в возрасте 9–12 или 15–18 месяцев, соответственно, после курса первичной вакцинации в возрасте 6, 10 и 14 недель, не было выявлено различий между группами по СГК антител. В группе ревакцинации в возрасте 15–18 месяцев отмечались более высокие показатели СГТ ОФА к большинству вакцинных серотипов и серотипу 19А. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна.

### *Иммунная память*

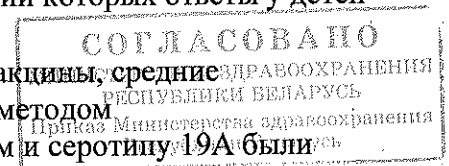
Во время последующего наблюдения в рамках европейского исследования, в котором оценивались двухдозовая и трехдозовая схемы первичной вакцинации, было показано сохранение антител у детей в возрасте 36–46 месяцев после первичного курса вакцинации по двухдозовой схеме с последующей ревакцинацией, при этом не менее 83,7% субъектов оставались сероположительным к вакцинным серотипам и перекрестно-реагирующему серотипу 19А. В группе субъектов, которые прошли первичную вакцинацию по трехдозовой схеме с последующей ревакцинацией, не менее 96,5% детей оставались сероположительными к вакцинным серотипам, 86,4% – к серотипу 19А. После введения однократной дозы вакцины Синфлорикс на четвертом году жизни в качестве провокационной дозы, кратное увеличение СГК антител, определенное методом иммуноферментного анализа, и ГСТ ОФА было сопоставимым у субъектов, прошедших курс первичной вакцинации по двухдозовой схеме и по трехдозовой схеме. Данные результаты указывают на наличие иммунологической памяти ко всем вакцинным серотипам и перекрестно-реагирующему серотипу 19А у субъектов, прошедших курс первичной вакцинации.

### *Ранее не вакцинированные дети в возрасте $\geq 7$ месяцев:*

Иммунный ответ, индуцируемый вакциной Синфлорикс у ранее не вакцинированных детей старшего возраста, оценивался в ходе трех клинических исследований.

В первом клиническом исследовании были оценены иммунные ответы на вакцинные серотипы и перекрестно-реагирующий серотип 19А у детей в возрасте 7–11 месяцев, 12–23 месяцев и 2–5 лет:

- Дети в возрасте 7–11 месяцев получили 2 дозы вакцины при первичной вакцинации с последующей ревакцинацией на втором году жизни. В целом, иммунные ответы после бустерной дозы в данной возрастной группе были сопоставимы с таковыми после ревакцинации у детей, прошедших курс первичной вакцинации по трехдозовой схеме в возрасте до 6 месяцев.
- У детей в возрасте 12–23 месяцев иммунные ответы, индуцированные после введения двух доз вакцины, были сопоставимы с таковыми после введения трех доз вакцины детям в возрасте до 6 месяцев, за исключением вакцинных серотипов 18С и 19F, а также серотипа 19А, в отношении которых ответы у детей в возрасте 12–23 месяцев были выше.
- У детей в возрасте 2–5 лет, которые получили 1 дозу вакцины, средние геометрические концентрации антител, определенные методом иммуноферментного анализа, к 6 вакцинным серотипам и серотипу 19А были сопоставимы с показателями после первичной вакцинации по трехдозовой схеме у детей в возрасте до 6 месяцев, но ниже для 4 вакцинных серотипов (серотипы 1, 5, 14 и 23F) После однократной дозы значения СГТ ОФА были сопоставимыми или превышали таковые после первичного курса вакцинации по трехдозовой схеме у детей в возрасте до 6 месяцев, за исключением серотипа 5.



Во втором клиническом исследовании однократная доза, введенная через четыре месяца после двух доз догоняющей вакцинации у детей в возрасте 12–20 месяцев, индуцировала выраженное увеличение СГК антител (по методу иммуноферментного анализа) и СГТ ОФА (сравнивали ответ до и после введения последней дозы), свидетельствуя о том, что две дозы догоняющей вакцинации обеспечивают достаточную первичную вакцинацию.

Третье клиническое исследование показало, что введение 2 доз с интервалом в 2 месяца, начиная с возраста 36–46 месяцев, обеспечивало достижение более высоких СГК антител (иммуноферментный анализ) и СГТ ОФА к каждому вакцинному серотипу и перекрестно-реагирующему серотипу 19А, чем через месяц после курса первичной вакцинации с использованием трехдозовой схемы. Доля субъектов с концентрациями антител  $\geq 0,20$  мкг/мл (иммуноферментный анализ) или титром ОФА  $\geq 8$  к каждому вакцинному серотипу в группе догоняющей вакцинации была сопоставимой или превышала таковую в группе детей грудного возраста, прошедших курс первичной вакцинации по трехдозовой схеме.

Долгосрочное сохранение антител у детей грудного возраста после курса первичной вакцинации с ревакцинацией и после курса первичной вакцинации по двухдозовой схеме у детей старшего возраста не изучалось.

Во время клинического исследования было показано, что вакцина Синфлорикс может безопасно применяться в качестве бустерной дозы на втором году жизни у детей, которые ранее прошли курс первичной вакцинации из 3 доз 7-валетной вакцины Превенар. В данном исследовании было показано, что иммунные ответы в отношении 7 общих серотипов были сопоставимы с таковыми, индуцированными ревакцинирующей дозой 7-валетной вакцины Превенар. Однако дети, которые прошли курс первичной вакцинации при использовании валетной вакцины Превенар, не будут привиты против дополнительных серотипов, содержащихся в вакцине Синфлорикс (1, 5, 7F). Ввиду этого не представляется возможным спрогнозировать степень и продолжительность защиты от инвазивной пневмококковой инфекции и отита среднего уха, вызванных этими тремя серотипами, у детей данной возрастной группы после введения однократной дозы вакцины Синфлорикс.

#### Данные по иммуногенности у недоношенных детей

Иммуногенность вакцины Синфлорикс у глубоко недоношенных (гестационный период 2–30 недель) (N=42), недоношенных (гестационный период 31–36 недель) (N=82) и доношенных (гестационный период > 36 недель) (N=132) детей оценивалась после курса первичной вакцинации с использованием трехдозовой схемы в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Иммуногенность вакцины после введения четвертой дозы (ревакцинирующей дозы) в возрасте 15–18 месяцев была оценена у 44 глубоко недоношенных, 69 недоношенных и 127 доношенных детей грудного возраста.

Через месяц после окончания курса первичной вакцинации (т.е. после введения третьей дозы) не менее чем у 92,7% субъектов были достигнуты концентрации антител (метод иммуноферментного анализа)  $\geq 0,20$  мкг/мл, не менее чем у 81,7% субъектов – титры ОФА  $\geq 8$  в отношении каждого вакцинного серотипа, за исключением серотипа 1 (не менее 58,8% с титрами ОФА  $\geq 8$ ). У всех детей наблюдались сопоставимые средние геометрические концентрации антител и СГТ ОФА, за исключением более низких СГК антител к серотипам 4, 5, 9V и перекрестно-реагирующему серотипу 19А у глубоко недоношенных детей и к серотипу 9V у недоношенных детей, а также более низких СГТ ОФА к серотипу 5 у глубоко недоношенных детей. Клиническая значимость таких различ



не известна.

Через месяц после введения ревакцинирующей дозы вакцины отмечалось увеличение СГК антител (иммуноферментный анализ) и СГТ ОФА для каждого вакцинного серотипа и перекрестно-реагирующего серотипа 19А, что указывает на индуцирование иммунологической памяти. Для всех детей были получены сопоставимые СГК антител и СГТ ОФА, за исключением более низких значений СГТ ОФА к серотипу 5 у глубоко недоношенных детей. В целом, концентрации антител  $\geq 0,20$  мкг/мл (иммуноферментный анализ) были достигнуты не менее чем у 97,6% субъектов, титры антител ОФА  $\geq 8$  – не менее чем у 91,9% субъектов в отношении каждого вакцинного серотипа.

#### Иммуногенность в особых группах пациентов

*ВИЧ-положительные (ВИЧ+/+) дети и ВИЧ-отрицательные дети, рожденные ВИЧ-положительными матерями (ВИЧ+/-)*

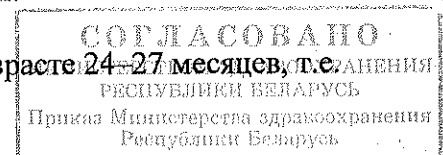
В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, оценили иммуногенность вакцины Синфлорикс при применении в виде курса первичной вакцинации с использованием трех-дозовой схемы (в возрасте 6, 10 и 14 недель) с последующей ревакцинирующей дозой (в возрасте 9–10 месяцев) у 70 ВИЧ-положительных (ВИЧ+/+) детей, 91 ВИЧ-отрицательного ребенка, рожденного ВИЧ-положительными матерями (ВИЧ+/-), и 93 ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-отрицательными матерями (ВИЧ/-). В исследование были включены только ВИЧ+/+ дети со стадией 1 (бессимптомной) или 2 (симптомы легкой степени) ВИЧ-инфекции, согласно классификации ВОЗ.

Для большинства вакцинных серотипов сравнение между группами не указывало на какие-либо различия в иммунном ответе после курса первичной вакцинации у ВИЧ+/+ и ВИЧ/- детей, а также у ВИЧ+/- и ВИЧ/- детей, за исключением тенденции к меньшему количеству субъектов с титрами ОФА  $\geq 8$  и более низким показателям СГТ ОФА в группе ВИЧ+/+. Клиническая значимость такого пониженного ответа антител ОФА после курса первичной вакцинации неизвестна. Результаты, полученные для перекрестно-реагирующего серотипа 19А, не свидетельствовали о каких-либо различиях в СГК антител (иммуноферментный анализ) и СГТ ОФА между группами.

Бустерная доза вакцины Синфлорикс индуцировала у ВИЧ+/+ и ВИЧ+/- детей стойкое увеличение СГК антител, определенных методом иммуноферментного анализа, и СГТ ОФА для каждого вакцинного серотипа и серотипа 19А, что указывало на иммунологическое примирование. Для большинства вакцинных серотипов и серотипа 19А при сравнении данных между группами не было выявлено каких-либо различий в СГК антител, определенных методом иммуноферментного анализа, и СГТ ОФА в группах ВИЧ+/+ и ВИЧ/-, а также ВИЧ+/- и ВИЧ/- после введения бустерной дозы.

Результаты по протеину D свидетельствовали о сопоставимом иммунном ответе между группами после курса первичной вакцинации и после ревакцинации.

В каждой группе отмечалась устойчивость иммунных ответов в возрасте 24–27 месяцев, т.е. до 15 месяцев после ревакцинации.



*Дети с серповидно-клеточной анемией*

В клиническом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо, оценивалась иммуногенность

вакцины Синфлорикс у 146 детей с СКА (гемоглобин SS, гемоглобин SC или  $\beta$ -талассемии; в сравнении со 143 детьми соответствующего возраста без СКА. Из группы СКА 48 детей в возрасте <6 месяцев прошли курс первичной вакцинации в возрасте 8, 12 и 16 недель с последующей ревакцинацией в возрасте 9–10 месяцев, у 50 детей в возрасте 7–11 месяцев 48 детей в возрасте 12–23 месяцев была начата догоняющая вакцинация в соответствии с возрастом. СКА не влияла на иммунный ответ на вакцину Синфлорикс для каждого вакцинного серотипа и серотипа 19А, а также для протеина D.

#### *Дети с нарушением функции селезенки*

Иммуногенность и безопасность вакцины Синфлорикс оценивались у ограниченного количества привитых и непривитых субъектов с врожденным или приобретенным отсутствием селезенки, нарушением функции селезенки или дефицитом комплемента: 6 субъектов в возрасте 2–5 лет и 40 субъектов в возрасте 6–17 лет (вакцина Синфлорикс показана к применению у детей в возрасте до 5 лет). В этом исследовании было показано, что вакцина Синфлорикс является иммуногенной, при этом не было обнаружено новых проблем по безопасности.

#### Иммуногенность вакцины Синфлорикс, содержащей консервант 2-феноксиэтанол (2-ФЭ)

Иммуногенность вакцины Синфлорикс, содержащей консервант 2-ФЭ (выпускается во флаконе, содержащем 4 дозы), была оценена у здоровых субъектов, вакцинированных в возрасте 6, 10 и 18 недель, в сравнении с субъектами, которые получали вакцину Синфлорикс без добавления консерванта (по 160 участников в каждой группе).

Иммунные ответы сравнивались на основе критериев не меньшей эффективности в виде соотношения СГК антител (СГК в группе субъектов, вакцинированных вакциной Синфлорикс без 2-ФЭ, к СГК субъектов, прошедших вакцинацию вакциной Синфлорикс с 2-ФЭ) для каждого из 10 вакцинных серотипов и для перекрестно-реагирующего серотипа 19А.

Была показана не меньшая эффективность, так как верхний предел 2-стороннего 95% ДИ для соотношения СГК антител составлял менее 2 для каждого из 10 вакцинных серотипов для серотипа 19А. Кроме того, СГТ ОФА в обеих группах находились в одинаковых диапазонах.

#### Использование вакцины Синфлорикс и 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в ходе одного курса иммунизации человека

В рамках клинического исследования, проводившегося в Мексике, была выполнена оценка использования вакцин Синфлорикс и PCV13 в ходе одного курса иммунизации человека (оценка взаимозаменяемости). Для младенцев проводили первичную вакцинацию с использованием 2 доз вакцины PCV13 (86 субъектов) либо 1 дозы вакцины PCV13 и 1 доз вакцины Синфлорикс (89 субъектов) с последующим введением бустерной дозы вакцины Синфлорикс в возрасте 12–15 месяцев, а затем выполняли сравнение с младенцами, которые проходили вакцинацию с использованием вакцины Синфлорикс по схеме 2+1.

Спустя 1 месяц после первичной и после вторичной вакцинации для большинства из 10 распространенных серотипов наблюдавшийся процент младенцев, у которых концентрации антител достигли уровня  $\geq 0,2$  мкг/мл, а титры, определяемые методом оценки опсонофагоцитирующей активности (ОФА), были выше пороговых уровней, был высоким среди младенцев, получивших обе вакцины (Синфлорикс и PCV13):  $\geq 97,7$  % для

из 10 серотипов при концентрациях антител, составляющих  $\geq 0,2$  мкг/мл, и  $\geq 92,0$  % для 7 из 10 серотипов при титрах, определяемых методом ОФА, выше пороговых уровней. Для перекрестно реагирующего серотипа 19А данные значения составляли не менее 86,5 % и 88,0 % соответственно.

При переходе с вакцины PCV13 на вакцину Синфлорикс на момент первичной или вторичной вакцинации какие-либо проблемы по безопасности выявлены не были.

## 2 Фармакокинетические свойства

Для вакцин не требуется проводить оценку фармакокинетических свойств.

## 3 Доклинические данные по безопасности

Согласно данным стандартных исследований фармакологической безопасности, а также токсичности однократных и многократных доз, в исследованиях с использованием 11-валентной вакцины, которая является репрезентативной для вакцины Синфлорикс, какие-либо особые риски для человека выявлены не были.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: Алюминия фосфат, натрия хлорид, вода для инъекций 0,5 мл.

### 2 Несовместимость

Не допускается смешивать препарат Синфлорикс с другими вакцинами в одном шприце.

### 3 Срок хранения

4 года для вакцины в шприцах.

3 года для вакцины во флаконах.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### 4 Особые меры предосторожности при хранении

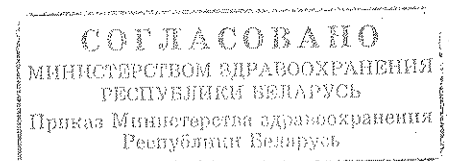
Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### 5 Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл (доза) препарата в шприцы из нейтрального стекла, снабженные поршнем с уплотнителем из бутиловой резины и колпачком из бутиловой резины для наконечника конуса шприца.



По 1 шприцу в блистере из полиэтилена высокой плотности в картонной пачке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, снабженную «встроенным картонным разделителем с защитной перфорацией от несанкционированного вскрытия».

По 0,5 мл (доза) препарата во флаконы из нейтрального стекла, укупоренные пробкой из бутиловой резины и алюминиевым колпачком.

По 10 или 100 флаконов вместе с инструкциями по применению помещают в картонную пачку.

### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с ними

#### Предварительно заполненный шприц

При хранении предварительно заполненного шприца может наблюдаться мелкий белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Это не является признаком ухудшения состояния.

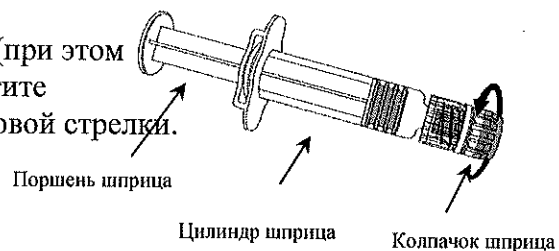
Содержимое предварительно заполненного шприца должно быть проверено визуально перед использованием, так и после встряхивания на наличие любых посторонних частиц и/или аномального внешнего вида перед введением. В случае обнаружения любого из них откажитесь от вакцины.

Перед использованием вакцине следует дать нагреться до комнатной температуры.

Вакцину следует хорошо встряхнуть перед использованием.

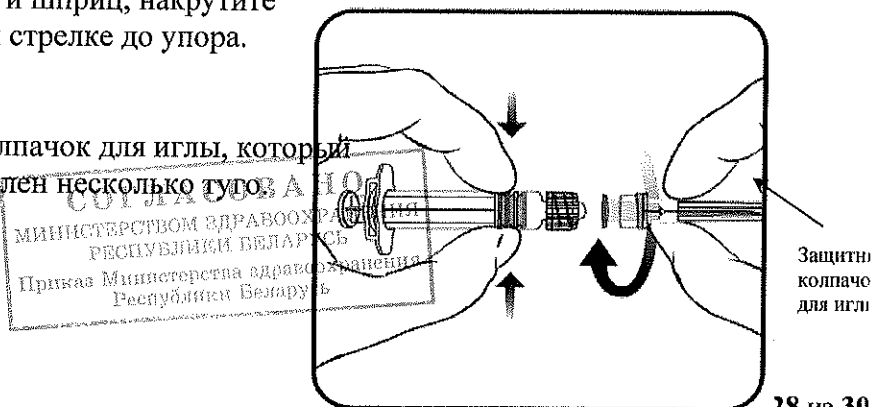
#### Инструкция по введению вакцины в предварительно заполненном шприце

1. Удерживая **цилиндр** шприца одной рукой (при этом не следует держать шприц за поршень), открутите колпачок шприца, поворачивая его против часовой стрелки.



2. Чтобы соединить иглу и шприц, накрутите иглу на шприц по часовой стрелке до упора.

3. Снимите защитный колпачок для иглы, который иногда может быть закреплен несколько туго.



Неиспользованный лекарственный препарат или его отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местных регуляторных органов.

#### Флакон

При хранении флакона может наблюдаться мелкий белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Это не является признаком ухудшения состояния.

Содержимое флакона должно быть проверено визуально как до, так и после встряхивания на наличие любых посторонних частиц и /или аномального внешнего вида перед введением. В случае обнаружения любого из них откажитесь от вакцины.

Перед использованием вакцине следует дать нагреться до комнатной температуры.

Вакцину следует хорошо встряхнуть перед использованием.

### **6.7 Условия отпуска**

По рецепту.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Brentford Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

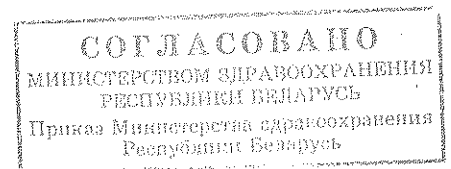
### **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866



### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

9755/11/12/15/17

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 23.01.2017

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

16.09.2021

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь