

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СИНФЛОРИКС™ SYNFLORIX™

Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae* (NTHi), адсорбированная

Торговое название препарата: Синфлорикс™

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения

Состав:

1 доза (0,5 мл) содержит:

активные вещества:

полисахариды *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} и 23F^{1,2} – 1 мкг и серотипов 4^{1,2}, 18C^{1,3} и 19F^{1,4} – 3 мкг

вспомогательные вещества:

алюминия фосфат	0,5 мг Al ³⁺
натрия хлорид	150 мМ
вода для инъекций	до 0,5 мл
¹ адсорбированный на фосфате алюминия	0,5 мг Al ³⁺
² конъюгированный с протеином-D (полученным из нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)) в качестве белка-носителя	~ 13 мкг
³ конъюгированный со столбнячным анатоксином в качестве белка-носителя	~ 8 мкг
⁴ конъюгированный с дифтерийным анатоксином в качестве белка-носителя	~ 5 мкг

Описание: Непрозрачная суспензия белого цвета. При хранении может появиться мелкодисперсный белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью.

Фармакотерапевтическая группа: Вакцины для профилактики пневмококковой инфекции.

Код АТХ: J07AL52

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

1. Эффективность вакцины в контролируемых условиях клинических исследований и в реальной практике

В крупномасштабном, двойном слепом, контролируемом клиническом исследовании фазы III/IV с кластерной рандомизацией, проведенном в Финляндии (FinIP), дети получали вакцину Синфлорикс™ или вакцины контроля в соответствии со схемами вакцинации детей 3+1 или 2+1 (в возрасте 3-4-5 месяцев или в возрасте 3-5 месяцев с ревакцинацией (бустер) в 11 месяцев). В когортах туровой вакцинации дети в возрасте 7-11 месяцев или в возрасте 12-18 месяцев на момент введения первой дозы вакцины получали вакцину Синфлорикс™ или вакцины контроля согласно соответствующей возрасту схеме вакцинации Синфлорикс™.

В крупномасштабном, рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании фазы III (исследование случаев клинического среднего отита и пневмонии – COMPAS), дети в возрасте 6-16 недель получали вакцину Синфлорикс™ или вакцину контроля в соответствии со схемой 3+1 (в возрасте 2-4-6 месяцев с ревакцинацией в возрасте 15-18 месяцев).

1.1. Инвазивная пневмококковая инфекция (ИПИ)

Дети в когорте младше 7 месяцев на момент включения в исследование

Эффективность вакцины в реальной практике (исследование FinIP) или в контролируемых условиях (исследование COMPAS) была продемонстрирована в отношении подтвержденных результатов посева случаев инвазивной пневмококковой инфекции, обусловленных вакцинными серотипами (Таблица 1).

Таблица 1 Предупреждение ИПИ у детей, получивших хотя бы одну дозу вакцины Синфлорикс™

(Общая когорта вакцинированных (ОКВ) детей грудного возраста)

Тип ИПИ	FinIP					COMPAS		
	Количество случаев ИПИ			ЭВ (95% ДИ)		Количество случаев ИПИ		ЭВ (95% ДИ)
	Синфлорикс™ схема 3+1	Синфлорикс™ схема 2+1	Контроль (2)	Схема 3+1	Схема 2+1	Синфлорикс™ схема 3+1	Контроль	Схема 3+1
	N 10273	N 10054	N 10200			N 11798	N 11799	
Вакцинный серотип (1)	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82.8;100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58.3;99.6)	0	18	100% (77.3;100)
Серотип 6В	0	0	5	100% (54.9;100)	100% (54.5;100)	0	2	-
Серотип 14	0	0	4	100% (39.6;100)	100% (43.3;100)	0	9	100% (49.5;100)
Любой серотип	0	2	14	100% ⁽⁵⁾ (85.6;100)	85.8% ⁽⁵⁾ (49.1;97.8)	7	21	66.7% (21.8;85.9)

ИПИ: Инвазивная пневмококковая инфекция;

ЭВ: Эффективность вакцины в реальной практике (исследование FinIP) или в контролируемых условиях (исследование COMPAS)

N: Количество участников в группе

ДИ: Доверительный интервал;

(1) В исследовании FinIP кроме серотипов 6В и 14 подтвержденные посевами случаи ИПИ включали случаи, обусловленные серотипами 7F (1 случай в кластерах с введением вакцины Синфлорикс™ по схеме 2+1), 18С, 19F и 23F (1 случай по каждому серотипу в контрольных кластерах). В исследовании COMPAS в контрольной группе помимо серотипов 6В и 14 были выделены серотипы 5 (2 случая), 18С (4 случая) и 23F (1 случай).

(2) 2 группы контрольных кластеров детей грудного возраста были объединены.

(3) р-значение < 0.0001

(4) р-значение = 0.0009

(5) 93.0% (95% ДИ, 74.9-98.9; 2 случая по сравнению с 14 случаями) независимо от схемы первичной вакцинации

Туровая иммунизация

Среди 15447 детей когорты туровой вакцинации не было выявлено подтвержденных посевом случаев инвазивной пневмококковой инфекции в группах Синфлорикс™, в то время как в контрольных группах было выявлено 7 случаев ИПИ (2 и 5 случаев в когортах детей в возрасте 7-11 месяцев и в возрасте 12-18 месяцев соответственно).

1.2. Пневмония

Эффективность вакцины Синфлорикс™ в контролируемых условиях в отношении вероятно бактериальной внебольничной пневмонии (ВБП), то есть рентгенологически подтвержденные случаи ВБП с уплотнением альвеолярной ткани/плевральным выпотом на рентгенограмме органов грудной клетки или без альвеолярных инфильтратов, но с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ≥ 40 мг/л, была продемонстрирована в когорте согласно протоколу (КСП) (иммунизация, включающая, как минимум, первичную вакцинацию в соответствии с трехдозовой схемой) как первичная цель исследования COMPAS во время наблюдения продолжительностью 38 месяцев от начала исследования: 22.0% (95% ДИ: 7.7; 34.2), Р-значение ≤ 0.002 ; 240 случаев/10295 участников в группе Синфлорикс™ в сравнении с 304 случаями/10201 участников в контрольной группе.

Эффективность вакцины в контролируемых условиях в отношении ВБП с уплотнением альвеолярной ткани или плевральным выпотом составила 25.7% (95% ДИ: 8.4; 39.6), а в отношении клинически подозреваемой ВБП с направлением на рентгенологическое исследование 6.7% (95% ДИ: 0.7; 12.3).

Во время периода наблюдения 48 месяцев от начала исследования эффективность вакцины в контролируемых условиях в отношении вероятно бактериальной ВБП составила 18.2% (95% ДИ: 4.1; 30.3), в отношении ВБП с уплотнением альвеолярной ткани или плевральным выпотом 22.4% (95% ДИ: 5.7; 36.1), а в отношении клинически подозреваемой ВБП с направлением на рентгенологическое исследование - 7.3% (95% ДИ: 1.6; 12.6).

В исследовании FinIP эффективность вакцины в реальной практике в отношении снижения количества случаев диагностированной в стационаре пневмонии составила 26.7% (95% ДИ: 4.9; 43.5) при применении схемы 3+1 у детей грудного возраста и 29.3% (95% ДИ: 7.5; 46.3) при применении схемы 2+1 у детей грудного возраста. При туровой вакцинации эффективность вакцины в реальной практике 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.

1.3. Острый отит среднего уха (ОСО)

Таблица 2 Эффективность вакцины в отношении ОСО⁽¹⁾ в исследовании COMPAS (КСП⁽²⁾: 5989 участников)

Тип или причина ОСО	Эффективность вакцины	95% ДИ
Клинический случай ОСО, независимо от этиологии	16.1%	-1.1; 30.4 ⁽³⁾
Любой серотип пневмококка	56.1%	13.4; 77.8
10 вакцинных серотипов пневмококка	67.1%	17.0; 86.9
Родственные вакцинным серотипы пневмококка	25.7%	-232.2; 83.4
Невакцинные/не родственные вакцинным серотипы пневмококка	25.7%	-231.9; 83.4
Нетипируемая <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15.0%	-83.8; 60.7

ДИ: доверительный интервал

⁽¹⁾ Первый эпизод

⁽²⁾ Период наблюдения продолжительностью максимум 40 месяцев, начиная со 2 недели от введения третьей дозы курса первичной вакцинации

⁽³⁾ Статистически не значимо согласно заранее определенным критериям (одностороннее р-значение=0.032). Однако в ОКВ когорте эффективность вакцины в отношении клинических случаев ОСО составила 19% (95% ДИ: 4.4; 31.4).

Таблица 3 Эффективность вакцины в отношении ОСО⁽²⁾ в исследовании РОЕТ⁽¹⁾ (КСП⁽³⁾: 4907 участников)

Тип или причина ОСО	Эффективность вакцины	95% ДИ
Клинический случай ОСО, независимо от этиологии	33.6 %	20.8; 44.3
Любой серотип пневмококка	51.5%	36.8; 62.9
10 серотипов пневмококка, подобные серотипам, входящим в состав вакцины Синфлорикс™	67.9%	53.0; 78.1
Родственные вакцинным серотипы пневмококка	65.5%	22.4; 84.7
Невакцинные/ не родственные вакцинным серотипы пневмококка	8.5%	-64.2; 49.0
Нетипируемая <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	35.3%	1.8; 57.4

ДИ: доверительный интервал

⁽¹⁾ Крупное рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное в Чешской Республике и в Словакии, в котором дети грудного возраста получали 11-валентную исследуемую вакцину, содержащую 10 серотипов, входящих в состав вакцины Синфлорикс™ (а также серотип 3, эффективность в отношении которого не была продемонстрирована), или вакцину контроля в соответствии со схемой вакцинации 3-4-5 и 12-15 месяцев.

⁽²⁾ Все эпизоды

⁽³⁾ Период наблюдения продолжительностью максимум 24 месяца, начиная со 2 недели от введения третьей дозы курса первичной вакцинации

В исследованиях COMPAS (на основании отчетов о нескольких случаях) или РОЕТ не было отмечено увеличения заболеваемости ОСО, обусловленным невакцинными/несвязанными с вакцинными серотипами пневмококков или другими патогенными бактериями.

Влияние на назначение антибактериальных препаратов

В исследовании FinIP в общей когорте вакцинированных детей грудного возраста вакцинация Синфлорикс™ уменьшала частоту амбулаторного назначения амоксициллина, наиболее часто назначаемого антибиотика при лечении ОСО, на 7,9% (95% ДИ: 2.0; 13.4) при применении схемы 3 + 1 и на 7,5% (95% ДИ: 0.9; 13.6) при применении схемы 2 + 1. В группах вакцины Синфлорикс™ была отмечена тенденция к уменьшению частоты амбулаторных назначений любых антибактериальных препаратов и антибактериальных препаратов, обычно рекомендуемых при среднем отите и респираторных инфекциях.

1.4. Влияние на носительство в носоглотке (ННГ)

Влияние вакцины Синфлорикс™ на носительство в носоглотке было изучено в гнездовом исследовании в рамках исследования FinIP (5092 человека) и исследовании COMPAS (1921 человек). В обоих исследованиях вакцина Синфлорикс™ приводила к значимому снижению частоты носительства вакцинных серотипов (вместе взятых и отдельно 6В, 19F и 23F), при этом была отмечена тенденция к увеличению ННГ невакцинных/не родственных вакцинным серотипов, наблюдавшемуся после ревакцинации, что приводило к совокупному снижению общего носительства пневмококков. В гнездовом исследовании было также отмечено значимое снижение частоты носительства вакцинного серотипа 14 и серотипа 19А.

В клиническом исследовании для оценки ННГ у ВИЧ-положительных детей грудного возраста (ВИЧ +/+, N = 83) и ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, рожденных ВИЧ-положительной матерью (ВИЧ +/-, N = 101), воздействие ВИЧ-инфекции не влияло на эффект вакцины Синфлорикс™ в отношении носительства пневмококков при сравнении с эффектом у ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-отрицательной матерью, (ВИЧ -/-, N = 100).

2. Эффективность в реальной практике по данным пострегистрационного наблюдения

В Бразилии вакцина Синфлорикс™ была введена в национальную программу иммунизации (НПИ) в марте 2010 года с использованием схемы 3+1 у детей грудного возраста и туровой вакцинации у детей в возрасте младше 2 лет. На основании почти 3-летнего периода наблюдения после внедрения вакцины Синфлорикс™ в программу иммунизации, в исследовании по типу подобранных пар случай-контроль было отмечено значимое уменьшение случаев ИПИ, подтвержденных посевом или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и обусловленных любым вакцинным серотипом (83,8% (95% ДИ: 65,9; 92,3)), и ИПИ, обусловленной серотипом 19А (82,2% (95% ДИ: 10,7; 96,4)).

В Финляндии вакцина Синфлорикс™ была внедрена в НПИ в сентябре 2010 года с использованием схемы 2+1 у детей грудного возраста без проведения туровой кампании. Был оценен относительный уровень уменьшения частоты встречаемости ИПИ у детей в возрасте ≤ 5 лет в течение первых 3 лет после внедрения вакцины в НПИ. Сравнительный анализ данных до и после внедрения в НПИ свидетельствует о значимом уменьшении частоты встречаемости любой, подтвержденной посевом ИПИ (80% (95% ДИ: 72; 85)), ИПИ, вызванной любым вакцинным серотипом (92% (95% ДИ: 86; 95)), и ИПИ, вызванной серотипом 19А (62% (95% ДИ: 20; 85)).

В провинции Квебек, Канада, вакцина Синфлорикс™ была внедрена в программу иммунизации детей грудного возраста (2 дозы при первичной вакцинации детей младше 6 месяцев и ревакцинирующая доза в возрасте 12 месяцев) после 4,5 лет применения 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ). При наблюдении в течение 1,5 лет после внедрения вакцины Синфлорикс™ при более чем 90% охвате вакцинацией в возрастной группе, подлежащей вакцинации, наблюдалось снижение заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, обусловленной вакцинными серотипами (преимущественно за счет изменения заболеваемости инфекцией, обусловленной серотипом 7F), без сопутствующего увеличения заболеваемости ИПИ, обусловленной невакцинными серотипами, что привело к общему снижению заболеваемости ИПИ в целевой возрастной группе по сравнению с числом случаев заболеваемости, отмеченных в предшествующий период.

3. Данные по иммуногенности

3.1. Не меньшая иммунологическая эффективность по сравнению с 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной

В прямом сравнительном исследовании с 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной был продемонстрирован не меньший иммунный ответ на вакцину Синфлорикс™, определенный методом ИФА (ELISA), по всем серотипам, за исключением 6В и 23F. Клиническая значимость этих отличий неясна, поскольку в клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность вакцины Синфлорикс™ в отношении ИПИ, вызванной серотипом 6В (см. Таблицу 1). Процент вакцинированных, у которых было достигнуто пороговое значение (определенное методом ИФА (ELISA)) концентраций антител (т.е. 0,20 мкг/мл) к трем дополнительным серотипам, входящим в состав вакцины Синфлорикс™ 1, 5 и 7F, не уступал совокупному ответу на 7 общих серотипов 7-валентной ПКВ. Доля вакцинированных, ответивших на вакцинацию, с образованием функциональных антител (титр ОФА ≥ 8 (анализ опсонофагоцитирующей активности)) ко всем серотипам, входящим в состав каждой вакцины, была высокой (>87,7%), за исключением серотипа 1, после первичной вакцинации Синфлорикс™ (65,7%). Была продемонстрирована индукция иммунной памяти ко всем вакцинным серотипам после введения ревакцинирующей (бустерной) дозы на втором году жизни ребенка. Было также продемонстрировано, что вакцина Синфлорикс™ индуцирует иммунный ответ в отношении серотипа 19А с увеличением среднего геометрического концентрации (СГК) антител и СГТ (среднегеометрические титры антител) ОФА в 6,1 раза, через один месяц после введения ревакцинирующей дозы по сравнению с концентрациями до ревакцинации.

3.2. Иммуногенность у детей в возрасте от 6 недель до 6 месяцев

В клинических исследованиях иммуногенность вакцины Синфлорикс™ была оценена после 2-дозового или 3-дозового курса первичной вакцинации в соответствии с различными схемами (возраст 6-14 недель, 2-4, 3-5 месяцев или 6-10-14 недель, 2-3-4, 3-4-5, 2-4-6 месяцев) и после введения ревакцинирующей дозы по меньшей мере через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации, и начиная с возраста 9 месяцев и старше.

В клиническом исследовании, в котором оценивали иммуногенность вакцины Синфлорикс™ у участников, прошедших 2-дозовый или 3-дозовый курс первичной вакцинации, не было выявлено значимых отличий между двумя группами по проценту лиц с концентрацией антител $\geq 0,20$ мкг/мл (ИФА, ELISA). Процент лиц с титрами ОФА ≥ 8 для некоторых вакцинных серотипов и серотипа 19А был ниже при 2-дозовой первичной вакцинации. При применении обеих схем был отмечен ответ на ревакцинацию по каждому вакцинному серотипу и серотипу 19А, свидетельствующий об иммунологическом примировании.

При применении 3-дозовой схемы первичной вакцинации был продемонстрирован более высокий ответ в виде выработки антител к протеину D по сравнению с 2-дозовой схемой первичной вакцинации. Однако клиническая значимость этих результатов остается неизвестной.

В исследовании, проведенном в Южной Африке, оценивали иммуногенность вакцины Синфлорикс™, вводимой в качестве ревакцинирующей дозы в возрасте от 9 до 10 месяцев после 3-дозовой (в возрасте 6-10-14 недель) или 2-дозовой (в возрасте 6-14 недель) первичной вакцинации. Ревакцинирующая доза вызывает выраженное повышение уровня СГК антител и ОФА СГТ для каждого вакцинного серотипа и серотипа 19А в обеих группах, указывающее на иммунологическое примирование.

Иммунная память

После введения однократной дозы вакцины Синфлорикс™ на четвертом году жизни в качестве провокационной дозы наблюдался сходный анамнестический иммунный ответ в отношении всех вакцинных серотипов и серотипа 19 А. Анамнестические иммунные ответы в отношении протеина D были продемонстрированы при применении обеих схем.

3.3. Иммуногенность у невакцинированных детей грудного возраста и детей в возрасте ≥ 7 месяцев (туровая вакцинация).

В исследованиях у ранее невакцинированных детей в возрасте 7-11 месяцев (по схеме 2+1) и детей в возрасте от 12 месяцев до 5 лет (2-дозовая схема вакцинации) СГК антител и ОФА СГТ по всем вакцинным серотипам и серотипу 19А были одинаковыми или выше, чем после проведения 3-дозового курса первичной вакцинации у детей грудного возраста. Аналогичный иммунный ответ был отмечен в отношении протеина D у детей в возрасте 2-5 лет и детей грудного возраста после проведения 3-дозового курса первичной вакцинации.

3.4. Иммуногенность у недоношенных детей

Иммуногенность вакцины Синфлорикс™ была оценена у глубоко недоношенных и недоношенных (рожденных на 27-30-й неделе и на 31-36 неделе беременности, соответственно) и полностью доношенных детей грудного возраста (после 3-дозового курса первичной вакцинации в возрасте 2, 4, 6 месяцев и ревакцинирующей дозы в возрасте 15-18 месяцев).

После первичной вакцинации, доля детей с определенной методом ИФА (ELISA) концентрацией антител ≥ 20 мкг/мл и ОФА титрами антител ≥ 8 была сходной, независимо от доношенности. Аналогичную иммуногенность отмечали у всех детей грудного возраста, за исключением более низких СГК антител к вакцинным серотипам 4, 5, 9V и серотипу 19А у недоношенных детей, а также более низких ОФА СГТ антител к серотипу 5 у недоношенных детей. Иммунная память была продемонстрирована в отношении каждого вакцинного серотипа и в отношении серотипа 19А через один месяц после ревакцинации.

3.5. Иммуногенность в особых группах пациентов

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, вакцину Синфлорикс™ вводили ВИЧ-положительным детям грудного возраста (ВИЧ +/+, с бессимптомной или легкой формой заболевания), ВИЧ-отрицательным детям грудного возраста, рожденным у ВИЧ-положительной матери (ВИЧ +/-) и ВИЧ-отрицательным детям грудного возраста, рожденным у ВИЧ-отрицательной матери (ВИЧ -/-) в виде 3-дозового курса первичной вакцинации (в возрасте 6-10-14 недель с последующим введением ревакцинирующей дозы в возрасте от 9 до 10 месяцев). Сравнение групп (ВИЧ+/+ и ВИЧ+/- в сравнении с ВИЧ-/-) выявило сопоставимые иммунные ответы для большинства вакцинных серотипов, серотипа 19А и протеина D, за исключением тенденции к менее выраженному ответу по ОФА после курса первичной вакцинации в группе ВИЧ+/+ для большинства вакцинных серотипов. Клиническая значимость данного наблюдения неизвестна. Иммунная память была продемонстрирована в отношении каждого вакцинного серотипа и серотипа 19А после введения ревакцинирующей дозы.

В клиническом исследовании, проведенном в Буркино-Фасо, дети с серповидно-клеточной анемией (СКА) и дети без СКА получили вакцинацию в соответствии с их возрастом (в возрасте < 6 месяцев, в возрасте 7-11 месяцев, в возрасте 12-23 месяца). Было показано, что СКА не влияла на иммуногенность вакцины Синфлорикс™.

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

Доклинические данные по безопасности

В исследовании токсичности при многократном применении пневмококковой конъюгированной вакцины у кроликов не было выявлено доказательств каких-либо значимых местных или системных токсических эффектов.

Показания к применению

Активная иммунизация новорожденных и детей в возрасте от 6 недель до 5 лет для профилактики заболеваний, вызываемых вакцинными серотипами *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F и перекрестно реагирующим серотипом 19А (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактеремию и острый средний отит), и острого среднего отита, вызываемого нетипируемой *Haemophilus influenzae*.

Способ применения и дозы

При вакцинации вакциной Синфлорикс™ следует учитывать официальные рекомендации.

Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев

Трехдозовая первичная вакцинация

Рекомендованный курс иммунизации для обеспечения оптимальной защиты состоит из 4 доз, каждая по 0,5 мл. Курс первичной вакцинации детей грудного возраста состоит из трех доз, интервал между введением доз должен составлять не менее 1 месяца и ревакцинирующей дозы не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации. Первую дозу можно вводить уже в возрасте 6 недель, а ревакцинирующую дозу, начиная с возраста 9 месяцев и старше (см. раздел *Фармакодинамика*).

Двухдозовая первичная вакцинация

Альтернативно, когда вакцину Синфлорикс™ вводят в рамках рутинной программы иммунизации детей грудного возраста, может быть проведен курс вакцинации из трех доз, каждая по 0,5 мл. Первую дозу можно вводить, начиная с возраста 6 недель, вторую дозу вводят спустя 2 месяца. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить не раньше, чем

через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации, и можно вводить, начиная с возраста 9 месяцев и старше (см. раздел *Фармакодинамика*).

Недоношенные дети, рожденные не ранее 27 недели беременности

Рекомендованный курс иммунизации состоит из четырех доз, каждая по 0,5 мл. Курс первичной вакцинации детей грудного возраста состоит из трех доз, первую дозу обычно вводят в возрасте 2 месяцев, интервал между введением доз должен составлять не менее 1 месяца. Ревакцинирующую дозу вводят не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации (см. раздел *Фармакодинамика*).

Ранее не вакцинированные дети более старшего возраста:

- *дети в возрасте 7 - 11 месяцев:* курс вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 1 месяца между введением доз. Третью дозу рекомендовано вводить на втором году жизни с интервалом не менее 2 месяцев;

- *дети в возрасте 12 месяцев - 5 лет:* курс первичной вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 2 месяцев между введением доз.

Особые группы пациентов

У лиц с фоновыми сопутствующими состояниями, предрасполагающими к развитию инвазивной пневмококковой инфекции (такими как серповидно-клеточная анемия (СКА), инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или нарушение функции селезенки) вакцину Синфлорикс™ можно вводить (см. разделы *Особые указания* и *Фармакодинамика*):

- детям грудного возраста, как описано в подразделе «Трехдозовая первичная вакцинация» выше;

- невакцинированным детям в возрасте ≥ 7 месяцев и до 2 лет, как описано в подразделе «Ранее не вакцинированные дети более старшего возраста» выше.

Рекомендовано, чтобы дети, получившие первую дозу вакцины Синфлорикс™, завершили полный курс вакцинации Синфлорикс™.

Вакцину следует вводить путем внутримышечной инъекции. Предпочтительными местами введения являются переднебоковая поверхность бедра у детей грудного возраста или дельтовидная мышца в области плеча у детей более старшего возраста.

Рекомендации по применению и обращению

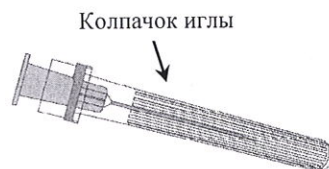
При хранении шприца/флакона может появиться мелкодисперсный белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Это не является признаком нарушения качества вакцины.

Перед введением содержимое шприца/флакона следует оценить визуально до и после встряхивания на предмет наличия любых инородных частиц и/или признаков нарушения физических свойств вакцины. В случае выявления любых нарушений данную упаковку вакцины следует утилизировать.

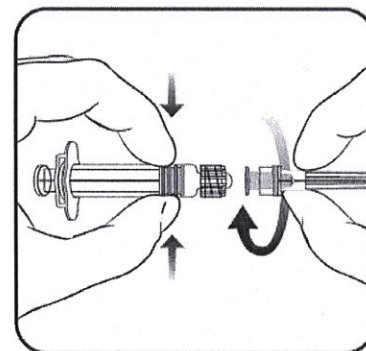
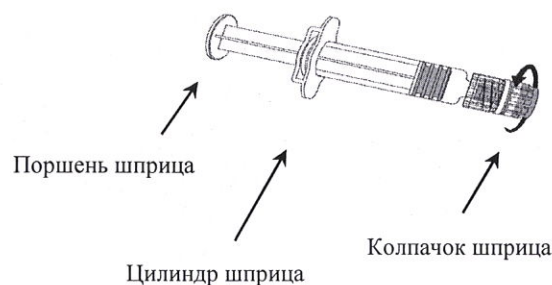
Перед применением вакцину необходимо хорошо встряхнуть.

Инструкция по введению вакцины в предварительно заполненном шприце

Игла



Шприц



1. Удерживая **цилиндр** шприца одной рукой (не следует держать шприц за поршень), открутите колпачок шприца, вращая его против часовой стрелки.
 2. Для соединения иглы и шприца крутящим движением по часовой стрелке соедините иглу со шприцем до момента, когда Вы ощутите их защелкивание друг на друге (см. рисунок).
 3. Снимите защитный колпачок с иглы, который иногда может быть закреплен на игле несколько туго.
 4. Введите вакцину.
- Весь неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

В клинических исследованиях было введено примерно 64000 доз вакцины Синфлорикс™ примерно 22500 здоровым детям и 137 недоношенным детям в качестве курса первичной вакцинации. Кроме того, около 19500 здоровых детей и 116 недоношенных детей получили ревакцинирующую дозу вакцины Синфлорикс™ на втором году жизни. Оценка безопасности также проводилась примерно у 400 детей в возрасте от 2 до 5 лет. Во всех исследованиях вакцину Синфлорикс™ вводили одновременно с рекомендованными детскими вакцинами.

Не было отмечено увеличения частоты или усиления тяжести нежелательных реакций при введении последующих доз курса первичной вакцинации.

Реактогенность была выше у детей, одновременно получавших цельноклеточную вакцину для профилактики коклюша.

Зарегистрированные нежелательные реакции (для всех возрастных групп) перечислены в соответствии со следующей частотой встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$),

очень редко ($<1/10000$).

Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Клинические исследования	
<i>Очень часто</i>	Потеря аппетита, раздражительность, сонливость, боль, покраснение, припухлость в месте инъекции, лихорадка с повышением температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ при ректальном измерении (возраст <2 лет)

<i>Часто</i>	Реакции в месте инъекции, такие как уплотнение в месте инъекции, лихорадка с повышением температуры тела > 39°C при ректальном измерении (возраст <2 лет)
<i>Нечасто</i>	Необычный плач, апноэ у глубоко недоношенных новорожденных (≤ 28 недели беременности) (см. раздел <i>Особые указания</i>), диарея, рвота, сыпь, реакции в месте инъекции, такие как гематома, кровоизлияние и узел в месте инъекции
<i>Редко</i>	Аллергические реакции (такие как аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема), судороги (включая фебрильные судороги), крапивница ⁽¹⁾
<i>Очень редко</i>	Ангионевротический отек, болезнь Кавасаки
<i>Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы дополнительно после ревакцинации и/или туровой вакцинации:</i>	
<i>Часто</i>	Лихорадка с повышением температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ при ректальном измерении (возраст от 2 до 5 лет)
<i>Нечасто</i>	Реакции в месте инъекции ⁽²⁾ , такие как зуд, диффузный отек конечности, в которую производилась инъекция, иногда с поражением прилежащего сустава; возраст <2 лет: лихорадка с повышением температуры тела > 40°C при ректальном измерении; возраст от 2 до 5 лет: головная боль, тошнота и лихорадка с повышением температуры тела >39°C при ректальном измерении
Данные, полученные при пострегистрационном применении	
<i>Редко</i>	Гипотонически-гипореактивный синдром
<i>Очень редко</i>	Анафилаксия

⁽¹⁾ *Нечасто* после туровой вакцинации у детей в возрасте от 12 до 23 месяцев

⁽²⁾ После ревакцинации, у детей в возрасте старше 12 месяцев отмечалась более высокая частота развития реакций в месте инъекции по сравнению с частотой их развития у детей грудного возраста во время курса первичной вакцинации

Безопасность применения вакцины Синфлорикс™ была оценена у 83 ВИЧ-положительных детей грудного возраста, 101 ВИЧ-отрицательного ребенка грудного возраста, рожденного от ВИЧ-положительной матери, и 150 детей с серповидно-клеточной анемией (СКА). Результаты указывают на сопоставимую реактогенность и профиль безопасности вакцины Синфлорикс™ между этими группами с высоким риском и здоровыми детьми.

Противопоказания

Вакцину Синфлорикс™ не следует вводить лицам с известной гиперчувствительностью к любому компоненту вакцины (см. раздел *Состав*).

Лекарственные взаимодействия

Вакцину Синфлорикс™ можно вводить одновременно с любой из перечисленных одновалентных или комбинированных вакцин [включая АаКДС-ВГВ-ИПВ/Хиб и АцКДС-ВГВ/Хиб]: вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярная) (АаКДС), вакцина для профилактики гепатита В (ВГВ), вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная (ИПВ), вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб), вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (цельноклеточная) (АцКДС), вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК), вакцина для профилактики ветряной оспы, конъюгированная вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогруппы С (конъюгаты CRM₁₉₇ и ТТ), конъюгированная вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат ТТ), оральная вакцина для профилактики полиомиелита (ОПВ) и оральная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции. Разные инъекционные вакцины всегда следует вводить в разные места для инъекций.

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что иммунные ответы и профили безопасности одновременно введенных вакцин не изменялись, за исключением ответа на инактивированную вакцину для профилактики полиомиелита типа 2 (диапазон серопротекции от 78% до 100%) и вакцину для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат ТТ), при одновременном введении с ревакцинирующей дозой вакцины Синфлорикс™ ребенку, первично привитому 3 дозами вакцины Синфлорикс™ (снижение среднегеометрической концентрации антител (СГК) и среднегеометрического титра антител, определенного в анализе опсонофагоцитирующей активности (ОФА СГТ) для одного серотипа пневмококка 18С). Было отмечено усиление иммунного ответа на Хиб-ТТ конъюгат, антигены возбудителей дифтерии и столбняка. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Как и в случае других вакцин, можно предположить, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

Несовместимость

Исследований совместимости проведено не было, поэтому данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Надлежащая клиническая практика включает сбор анамнеза перед вакцинацией (особенно касающегося предыдущих вакцинаций и возможного возникновения нежелательных реакций) и проведение клинического обследования.

Как и в случае применения всех инъекционных вакцин, всегда следует иметь возможность проведения необходимого лечения и наблюдения на случай развития редких анафилактических явлений после введения вакцины.

Как и в случае применения других вакцин, введение вакцины Синфлорикс™ следует отложить у лиц с острыми тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой. Однако наличие незначительной инфекции, например, простуды, не должно приводить к отсрочке вакцинации.

Вакцину Синфлорикс™ ни при каких обстоятельствах не следует вводить внутрисосудисто или внутрикожно. Данные о подкожном введении вакцины Синфлорикс™ отсутствуют.

Синкопе (потеря сознания) может развиваться после или даже перед любой вакцинацией как психогенная реакция на укол иглой. Важно, чтобы место проведения процедуры позволяло избежать возможных повреждений при потере сознания.

Как и другие вакцины для внутримышечного введения, вакцину Синфлорикс™ следует с осторожностью применять у лиц с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку после внутримышечного введения возможно возникновение кровотечений.

Вакцина Синфлорикс™ не обеспечивает защиту от серотипов пневмококков, отличных от входящих в состав вакцины. Несмотря на то, что происходит образование антител к дифтерийному анатоксину, столбнячному анатоксину и протеину D (протеин D высоко консервативен во всех штаммах *Haemophilus influenzae*, включая NTHi), вакцинация Синфлорикс™ не заменяет рутинную иммунизацию вакцинами для профилактики дифтерии, столбняка или инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб). Также следует соблюдать официальные рекомендации по иммунизации для профилактики дифтерии, столбняка и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб).

Как и в случае применения любой вакцины, защитный иммунный ответ может развиваться не у всех вакцинированных лиц.

Данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс™ доступны для ВИЧ-инфицированных детей, детей с серповидно-клеточной анемией (СКА) и детей с нарушением функции селезенки (см. разделы *Побочные действия* и *Фармакодинамика*). Отсутствуют данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс™ для лиц с другими специфическими нарушениями иммунитета, и вопрос о вакцинации следует решать на индивидуальной основе.

У детей с ослабленной иммунологической реактивностью вследствие применения иммуносупрессивной терапии, генетического дефекта, ВИЧ-инфекции или других причин, может быть снижен ответ антител на активную иммунизацию.

У детей с высоким риском развития пневмококковой инфекции (например, при серповидно-клеточной анемии, асплении, ВИЧ-инфекции, хроническом заболевании или у детей с другими состояниями, сопровождающимися ослабленной иммунной системой),

- соответствующий возрасту курс вакцинации Синфлорикс™ следует начинать до 2-летнего возраста (см. раздел *Способ применения и дозы*)
- 23-валентную полисахаридную вакцину для профилактики пневмококковой инфекции следует вводить в возрасте ≥ 2 лет в соответствии с местными рекомендациями.

Профилактическое применение жаропонижающих средств перед или сразу после введения вакцины может снизить частоту и выраженность фебрильных реакций после вакцинации. Однако данные свидетельствуют, что профилактическое применение парацетамола может снизить иммунный ответ на вакцины для профилактики пневмококковой инфекции. Клиническая значимость этих результатов остается неизвестной.

Следует учитывать потенциальный риск развития апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48-72 часов при проведении серий первичной иммунизации глубоко недоношенным детям (рожденным на 28 неделе беременности и раньше) и, в особенности, детям, имеющим в анамнезе незрелость дыхательной системы. Поскольку польза вакцинации в этой группе детей высока, вакцинацию не следует отменять или откладывать.

Форма выпуска

Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза

Монодоза

По 0,5 мл суспензии (1 доза) в предварительно заполненном шприце из нейтрального стекла типа I Европейской Фармакопеи, снабженном защитным колпачком.

По 1 шприцу в комплекте с 1 иглой в блистере из полиэтилена высокой плотности вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 10 шприцев без игл вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 0,5 мл суспензии (1 доза) во флаконе из нейтрального стекла типа I Европейской Фармакопеи, укупоренном пробкой (бутилкаучук) и алюминиевым колпачком.

По 10 или 100 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Мультидоза (2 дозы)

По 1,0 мл суспензии (2 дозы) во флаконе из нейтрального стекла типа I Европейской Фармакопеи, укупоренном пробкой (бутилкаучук) и алюминиевым колпачком.

По 100 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению и инструкцией по использованию флакона в картонной пачке.

Не все формы выпуска могут быть доступны в каждой стране.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2°C до +8°C (в холодильнике).

Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не применять после истечения срока годности.

Срок годности

48 месяцев.

Дата истечения срока годности вакцины указана на этикетке и упаковке.

Вакцину Синфлорикс™ следует использовать как можно скорее после извлечения из холодильника. Однако полученные данные по стабильности свидетельствуют, что вакцина Синфлорикс™ остается стабильной и может быть использована в случае хранения вне холодильника при температуре от 8°C до 25°C до 72 часов.

После первого вскрытия 2-дозового флакона, вакцину рекомендуется использовать немедленно. Если вакцину не использовали сразу, ее следует хранить в холодильнике (при температуре от +2°C до +8°C). Если вакцина не использована в течение 6 часов, ее следует утилизировать. Схранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Великобритания

Производитель

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а.

Rue de l'Institut 89 - 1330 Rixensart Belgium

Рю де л'Энститю, 89 -1330 Риксенсарт Бельгия

Синфлорикс является торговой маркой группы компаний ГСК.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «NOVOTEK»

100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Городской телефон: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

Электронная почта: ved@novotek.uz