

**Інструкція
для медичного застосування лікарського засобу**

СИНФЛОРИКС™

Вакцина для профілактики пневмококової інфекції (полісахаридний антиген) та нетипованої гемофільної інфекції, кон'югована, адсорбована

Склад:

діючі речовини: одна доза (0,5 мл) містить: по 1 мкг пневмококового полісахариду серотипів 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6В^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2}, 23F^{1,2} та по 3 мкг пневмококового полісахариду серотипів 4^{1,2}, 18С^{1,3} та 19F^{1,4};

¹ адсорбований на фосфаті алюмінію – 0,5 мг Al³⁺

² кон'югований з протеїном D (отриманим з нетипованого штаму *Haemophilus influenzae*) ~ 13 мкг

³ кон'югований з протеїном правцевого анатоксину ~ 8 мкг

⁴ кон'югований з протеїном дифтерійного анатоксину ~ 5 мкг

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: мутна рідина після струшування. Безбарвний супернатант і білий осад після осадження.

Фармакотерапевтична група. Бактеріальні вакцини. Вакцина для профілактики пневмококової інфекції. Пневмококовий очищений полісахаридний антиген та *Haemophilus influenzae*, кон'югована. Код АТХ J07AL52.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

1. Епідеміологічні дані

10 пневмококових серотипів, включених у цю вакцину, являють собою основні хвороботворні серотипи в Європі, що охоплюють приблизно 56-90 % інвазивних пневмококових інфекцій (ІПІ) у дітей віком <5 років. У цій віковій групі серотипи 1, 5 і 7F є причиною 3,3 – 24,1% ІПІ залежно від країни і досліджуваного періоду.

Пневмонія різної етіології є основною причиною дитячої захворюваності та смертності в усьому світі. У проспективних дослідженнях було встановлено, що *Streptococcus pneumoniae* у 30-50 % була ймовірною причиною виникнення пневмонії.

Гострий середній отит (ГСО) є частим дитячим захворюванням різної етіології. Бактерії можуть бути причиною 60-70 % клінічних епізодів ГСО. *Streptococcus pneumoniae* і нетипований штам *Haemophilus influenzae* (НТНі) є найбільш частими причинами виникнення бактеріального ГСО в усьому світі.

2. Ефективність під час клінічних досліджень

Під час проведення багатоцентрового подвійного сліпого кластерно-рандомізованого контрольованого клінічного дослідження фази III/IV у Фінляндії (FinIP) діти були рандомізовані в 4 групи відповідно до 2 режимів вакцинації для немовлят [2+1 (3, 5 місяців, з наступним введенням бустерної дози в 11 місяців) або 3+1 (3, 4, 5 місяців, з наступним введенням бустерної дози в 11 місяців)] для отримання або СИНФЛОРИКС™ (2/3 кластерів), або контрольних вакцин проти гепатиту (1/3 кластерів). У турових когортах (до-вакцинація за віком) діти віком від 7 до 11 місяців отримували першу дозу вакцини СИНФЛОРИКС™ або контрольну вакцину проти гепатиту В відповідно до 2-дозового режиму з подальшим введенням бустерної дози, а діти віком від 12 до 18 місяців при першій вакцинації отримували 2 дози вакцини СИНФЛОРИКС™ або

контрольної вакцини проти гепатиту А. Середня тривалість періоду подальшого спостереження, починаючи від першої вакцинації, складала від 24 до 28 місяців для інвазивного захворювання, діагностованої госпітальної пневмонії та амбулаторного лікування антимікробними препаратами. Під час гніздового дослідження період подальшого спостереження за немовлятами складав до 21 місяця з метою оцінки впливу на назофарингеальне носійство.

Під час багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження фази III (Клінічне дослідження середнього отиту та пневмонії - COMPAS), здорові немовлята віком від 6 до 16 тижнів отримували або вакцину СИНФЛОРИКС™, або контрольну вакцину проти гепатиту В у 2, 4 та 6 місяців з подальшим застосуванням вакцини СИНФЛОРИКС™ або контрольної вакцини проти гепатиту А у віці від 15 до 18 місяців.

2.1 Інвазивні пневмококові інфекції (ІІІ)

Когорта немовлят віком до 7 місяців на момент зарахування

Була продемонстрована ефективність вакцини в дослідженні FinIP або ефективність вакцини в дослідженні COMPAS в запобіганні підтверджених культуральним методом випадків ІІІ, внаслідок вакцинних пневмококових серотипів (таблиця 1).

Таблиця 1. Запобігання ІІІ у немовлят, що отримали принаймні одну дозу вакцини СИНФЛОРИКС™ (загальна когорта вакцинованих немовлят)

Тип ІІІ	FinIP					COMPAS		
	Кількість випадків			ЕВ (95% ДІ)		Кількість випадків		ЕВ (95% ДІ)
	СИНФЛО-РИКС™ схема 3+1	СИНФЛО-РИКС™ схема 2+1	Конт-роль (2)	3+1 схема	2+1 схема	СИНФЛО-РИКС™ схема 3+1	Конт-роль	3+1 схема
	N 10273	N 10054	N 10200			N 11798	N 11799	
Серо-тип вак-цини (1)	0	1	12	100 % ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8 % ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100 % (77,3; 100)
Серо-тип 6В	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Серо-тип 14	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5; 100)

ІІІ: Інвазивні пневмококові інфекції

ЕВ: Ефективність вакцини у клінічному дослідженні вакцини (FinIP) або ефективність вакцини у клінічному дослідженні (COMPAS)

N: кількість суб'єктів у групі; ДІ: Довірчий інтервал.

(1) Під час дослідження FinIP інші серотипи, що спричиняють ІІІ, включали 7F (1 випадок у кластерах СИНФЛОРИКС™ 2+1), 18С, 19F і 23F (1 випадок на кожен у контрольних кластерах). Під час дослідження COMPAS серотипи 5 (2 випадки), 18С (4 випадки) і 23F (1 випадок) були також виявлені в контрольній групі додатково до серотипів 6В і 14.

(2) 2 групи контрольних кластерів немовлят були об'єднані

(3) р-значення <0,0001

(4) р-значення =0,0009

(5) 93,0 % (95 % ДІ, 74,9; 98,9; 2 випадки з 14) незалежно від первинної схеми

Турові когорти

Серед 15447 дітей у турових вакцинованих когортах не було виявлено підтверджених культуральним методом випадків ІПІ у групах застосування вакцини СИНФЛОРИКС™, у той час як у контрольних групах спостерігалось 7 випадків ІПІ (серотипи 7F і 14 у когорті дітей віком 7-11 місяців і серотипи 3, 4, 6В, 15С і 19F у когорті дітей віком 12-18 місяців).

2.2. Пневмонія

Ефективність вакцини СИНФЛОРИКС™ для профілактики негоспітальної пневмонії (НП) ймовірної бактеріальної етіології була продемонстрована в когорті пацієнтів відповідно до протоколу (імунізованих щонайменше 3-ма дозами первинної схеми) (величина $P \leq 0,002$), в якості первинної мети дослідження COMPAS протягом періоду подальшого спостереження 38 тижнів з моменту початку дослідження: 22,0% (95 % ДІ: 7,7; 34,2); 240 випадків/10295 суб'єктів у групі СИНФЛОРИКС™ порівняно з 304 випадками/10201 суб'єктів у контрольній групі.

Негоспітальна пневмонія (НП) ймовірної бактеріальної етіології визначалась, як радіологічно підтверджені випадки НП або з альвеолярною консолидацією/плевральним випотом на рентгенограмі органів грудної клітини або без альвеолярних інфільтратів, проте за наявності С реактивного протеїну (CRP) ≥ 40 мг/л.

Ефективність вакцини в профілактиці НП ймовірної бактеріальної етіології з наявністю альвеолярної консолидації або плеврального випоту становила 25,7 % (95 % ДІ: 8,4; 39,6) та в профілактиці клінічно підозрюваної НП з направленням на рентгенографію грудної клітини становила 6,7 % (95 % ДІ: 0,7; 12,3).

Під час тривалого періоду спостереження протягом 48 місяців з моменту початку дослідження, ефективність вакцини в профілактиці НП ймовірної бактеріальної етіології склала 18,2 % (95 % ДІ: 4,1; 30,3), в профілактиці НП з альвеолярною консолидацією або плевральним випотом - 22,4 % (95 % ДІ: 5,7; 36,1) та проти клінічно підозрюваної НП з направленням на рентгенографію органів грудної клітини склав 7,3 % (95 % ДІ: 1,6; 12,6).

Під час дослідження FinIP ефективність вакцини в зниженні кількості випадків госпітально діагностованої пневмонії склала 26,7 % (95 % ДІ: 4,9; 43,5) за схемою 3+1 для немовлят і 29,3 % (95 % ДІ: 7,5; 46,3) за схемою 2+1 для немовлят. Для турової вакцинації ефективність вакцини склала 33,2 % (95 % ДІ: 3,0; 53,4) у когорті дітей віком 7-11 місяців і 22,4 % (95 % ДІ: -8,7; 44,8) у когорті дітей віком 12-18 місяців.

2.3. Гострий середній отит (ГСО)

Ефективність вакцини в профілактиці ГСО оцінювалася в ході дослідження COMPAS (таблиця 2).

Таблиця 2. Ефективність вакцини проти ГСО⁽¹⁾ в ході дослідження COMPAS (відповідно до протоколу⁽²⁾: 5989 досліджуваних)

Тип або причина ГСО	Ефективність вакцини	95% ДІ
Клінічно підтверджений діагноз ГСО незалежно від етіології	16,1 %	-1,1; 30,4 ⁽³⁾
Будь-який пневмококовий серотип	56,1 %	13,4; 77,8
10 пневмококових вакцинних серотипів	67,1 %	17,0; 86,9
Пневмококові серотипи, пов'язані з вакциною	25,7 %	-232,2; 83,4
Невакцинні / не пов'язані з вакциною пневмококові серотипи	25,7 %	-231,9; 83,4
Нетипована гемофільна паличка (НТНі)	15,0 %	-83,8; 60,7

ДІ - довірчий інтервал

(1) Перший епізод

(2) Період подальшого спостереження протягом максимум 40 місяців, починаючи з 2 тижнів після третьої дози первинного курсу вакцинації

- (3) Статистично незначущий за попередньо визначеним критерієм (односторонній $p=0,032$). Тим не менш, у всіх вакцинованих когортах ефект вакцини проти клінічних епізодів ГСО склав 19% (95% ДІ: 4,4; 31,4)

Під час іншого багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження (РОЕТ), що проводилося у Чеській Республіці та Словаччині, немовлята отримували або 11-валентну досліджувану вакцину (11Pn-PD), що містить 10 серотипів СИНФЛОРИКС™ (разом із серотипом 3, для якого не була продемонстрована ефективність), або контрольну вакцину, відповідно до схеми вакцинації у 3, 4, 5 і 12-15 місяців. Ефективність вакцини представлена у таблиці 3.

Таблиця 3. Ефективність вакцини проти ГСО⁽¹⁾ в ході дослідження РОЕТ (відповідно до протоколу⁽²⁾: 4907 досліджуваних)

Тип або причина ГСО	Ефективність вакцини	95% ДІ
Клінічно підтверджений діагноз ГСО незалежно від етіології	33,6 %	20,8; 44,3
Будь-який пневмококовий серотип	51,5 %	36,8; 62,9
10 пневмококових серотипів, подібних СИНФЛОРИКС™	67,9 %	53,0; 78,1
Пневмококові серотипи, пов'язані з вакциною	65,5 %	22,4; 84,7
Невакцинні / не пов'язані з вакциною пневмококові серотипи	8,5 %	-64,2; 49,0
Нетипована гемофільна паличка (NTHi)	35,3 %	1,8; 57,4

ДІ - Довірчий інтервал.

(1) Всі епізоди.

(2) Період подальшого спостереження протягом максимум 24 місяців, починаючи з 2 тижнів після третьої первинної дози.

Під час дослідження РОЕТ ефективність вакцини 11Pn-PD стосовно профілактики першого епізоду ГСО, викликаного серотипами вакцин склала 52,6 % (95 % ДІ: 35,0; 65,5). Була продемонстрована специфічна ефективність серотипів проти першого епізоду ГСО, викликаного серотипами 6В, 14, 19F і 23F.

Під час проведення дослідження COMPAS (на основі декількох зареєстрованих випадків) та дослідження РОЕТ не спостерігалось підвищення частоти випадків захворювань ГСО, викликаних іншими бактеріальними патогенами або серотипами, які не входять до складу вакцини або внаслідок інших бактеріальних патогенів.

Вплив на застосування антимікробних препаратів

У загальній когорті вакцинованих немовлят у дослідженні FinIP вакцинація СИНФЛОРИКС™ знизила рівень амбулаторного застосування амоксициліну, який є антибіотиком, що найбільш часто призначається при ГСО, на 7,9 % (95 % ДІ: 2,0; 13,4) за схемою 3+1 для немовлят і 7,5 % (95 % ДІ: 0,9; 13,6) за схемою 2+1 для немовлят. У групах СИНФЛОРИКС™ спостерігалася тенденція до зниження рівня амбулаторного застосування будь-яких антимікробних препаратів та антимікробних препаратів, які зазвичай призначаються у випадках ГСО та респіраторних інфекціях.

2.4. Вплив на назофарингеальне носійство (НФН)

Вплив вакцини СИНФЛОРИКС™ на НФН вивчався в двох клінічних дослідженнях: FinIP (5092 досліджуваних) та у дослідженні COMPAS (1921 досліджуваних). Під час обох досліджень вакцина СИНФЛОРИКС™ значно знижувала носійство вакцинних серотипів (комбіноване та окремо 6В, 19F і 23F) з тенденцією до підвищення після повторної вакцинації у носійстві невакцинних серотипів або серотипів, які не входять до складу вакцини проти НФН, що призвело до зменшення загального пневмококового носійства. Під час дослідження FinIP також

спостерігалось значне зниження для вакцинного серотипу 14 і для перехресно-реактивного серотипу 19А.

У клінічному дослідженні з оцінки НФН у ВІЛ-позитивних немовлят (N = 83) та ВІЛ-негативних немовлят, народжених ВІЛ-позитивними матерями (N = 101), експозиція до ВІЛ або інфікування ВІЛ, очевидно, не змінювали ефект вакцини СИНФЛОРИКС™ на пневмококове носійство порівняно з ефектом у ВІЛ-негативних немовлят, народжених ВІЛ-негативними матерями (N = 100).

3. Ефективність під час післяреєстраційного нагляду

У Бразилії вакцина СИНФЛОРИКС™ була включена до Національної програми імунізації (НПІ) у березні 2010 року для застосування у немовлят за схемою 3+1 з програмою турової імунізації у дітей віком до 2 років. На підставі дослідження тривалістю близько 3 років після включення вакцини СИНФЛОРИКС™, у відповідному дослідженні випадок-контроль повідомлялося про значне зниження випадків ІПІ, підтвердженим бактеріологічним методом або методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), внаслідок будь-якого вакцинного серотипу (83,8 % (95 % ДІ: 65,9; 92,3)) та ІПІ внаслідок серотипу 19А (82,2 % (95 % ДІ: 10,7; 96,4)).

У Фінляндії вакцина СИНФЛОРИКС™ була включена до Національної програми імунізації (НПІ) у вересні 2010 року для застосування у немовлят за схемою 2+1 без програми турової імунізації. Оцінювалося відносне зниження частоти випадків ІПІ у дітей віком ≤ 5 років протягом перших 3 років після введення НПІ. До і після введення НПІ порівняння передбачає значне зниження частоти будь-якого бактеріологічно підтвердженого ІПІ (80 % (95 % ДІ: 72; 85)), ІПІ будь-якого вакцинного серотипу (92 % (95 % ДІ: 86; 95)) та ІПІ внаслідок серотипу 19А (62 % (95 % ДІ: 20; 85)).

У Квебеку, Канада, вакцина СИНФЛОРИКС™ була включена до програми імунізації немовлят (2 первинні дози для немовлят віком до 6 місяців та повторна доза у 12 місяців) через 4,5 роки застосування 7-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCV). На підставі дослідження тривалістю 1,5 років після введення вакцини СИНФЛОРИКС™ з охопленням більш ніж 90 % вікових груп, що підлягають імунізації, спостерігалось зниження частоти випадків ІПІ вакцинних серотипів (головним чином внаслідок зміни захворювання серотипу 7F) без одночасного підвищення частоти випадків ІПІ невакцинних серотипів, що призвело до загального зниження частоти випадків ІПІ у цільовій віковій групі порівняно з частотою випадків, яка повідомлялася протягом попереднього періоду

4. Дані з імуногенності

4.1. Не менша імунологічна ефективність порівняно з 7-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною (PCV)

У прямому порівняльному дослідженні з 7-валентною PCV була продемонстрована не менша ефективність імунної відповіді на вакцину СИНФЛОРИКС™, встановлена методом ELISA, для всіх серотипів, окрім 6B і 23F. Для серотипів 6B і 23F відповідно 65,9 % і 81,4 % немовлят, вакцинованих у віці 2, 3 і 4 місяців, досягли порогу визначення антитіл для ELISA (тобто 0,20 мкг/мл) через один місяць після третьої дози вакцини СИНФЛОРИКС™ порівняно з 79,0 % і 94,1 %, відповідно, після 3 доз 7-валентної PCV. Клінічна значущість такої різниці не з'ясована, оскільки спостерігалась ефективність вакцини СИНФЛОРИКС™ проти ІПІ, викликаного серотипом 6B, під час клінічного дослідження (див. таблицю 1). Процент вакцинованих, які досягли порога визначення для серотипів 1, 5 і 7F при застосуванні вакцини СИНФЛОРИКС™, був не меншим, ніж сукупна імунна відповідь на 7-валентну PCV проти 7 поширених серотипів. Під час того ж самого дослідження частка пацієнтів з функціональною імунною відповіддю (титр ОРА ≥ 8) на всі серотипи, що входили до складу кожної вакцини, була великою (>87,7 %), за винятком серотипу 1 для вакцини СИНФЛОРИКС™ під час ревакцинації (65,7 %).

Застосування четвертої дози (бустерної дози) протягом другого року життя викликало анамнестичну імунну відповідь для всіх вакцинних серотипів, що вказує на індукцію імунної пам'яті після первинного курсу.

Також було продемонстровано, що вакцина СИНФЛОРИКС™ індуктує імунну відповідь на перехресно-реактивний серотип 19А з 6,1-кратним підвищенням геометричної середньої концентрації антитіл (GMC) та геометричного середнього титру опсонофагоцитуючої активності (OPA GMT), що спостерігалось через 1 місяць після повторної дози, порівняно з концентраціями до ревакцинації.

4.2. Імуногенність у немовлят віком від 6 тижнів до 6 місяців

Первинна схема вакцинації, що включає 3 дози

Імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ оцінювали під час клінічних досліджень після 3-дозового первинного курсу вакцинації відповідно до різних схем (включаючи 6-10-14 тижнів, 2-3-4, 3-4-5 або 2-4-6 місяці) та після 4-ї (бустерної) дози, що вводилась не раніше ніж через 6 місяців після 3-ої дози, починаючи з 9 місячного віку.

Первинна схема вакцинації, що включає 2 дози

Під час клінічних досліджень імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ оцінювалася після 2-дозового первинного курсу вакцинації відповідно до різних схем (включаючи 6-14 тижнів, 2-4 або 3-5 місяців) та після 3-ї (бустерної) дози, що вводилась не раніше ніж через 6 місяців після 2-ої дози починаючи з 9 місячного віку.

В ході клінічного дослідження, під час якого оцінювалася імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ після застосування пацієнтам 2-дозової або 3-дозової первинної схеми вакцинації, не спостерігалось значущої різниці між двома групами у процентах суб'єктів, які досягли порогу визначення антитіл за методом ELISA, спостерігався більш низький відсоток суб'єктів, які досягли порогу визначення OPA, для деяких вакцинних серотипів, а також для перехресно-реактивного серотипу 19А у суб'єктів, яким застосовувалася 2-дозова первинна схема. В обох схемах спостерігалася відповідь на ревакцинацію, що вказувала на імунологічну підготовку, для кожного вакцинного серотипу та серотипу 19А.

3-дозова первинна схема продемонструвала більш високий рівень імунної відповіді на протеїн D порівняно з 2-дозовою первинною схемою. Клінічна значущість цього спостереження не відома. У дослідженні, проведеному в ПАР, оцінювали імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™, яку вводили у вигляді бустерної дози у віці 9-10 місяців після 3-дозового (у віці 6, 10 і 14 тижнів) або 2-дозового (у віці 6 і 14 тижнів) первинного курсу вакцинації. Бустерна доза викликала значне підвищення SGK (середня геометрична концентрація) антитіл та SGT (середні геометричні титри) антитіл OPA (аналіз опсонофагоцитуючої активності) для кожного серотипу вакцини та серотипу 19А як в групах 2-дозового, так і в групах 3-дозового первинного курсу вакцинації, що свідчило про імунологічну відповідь після первинного курсу.

Імунна пам'ять

Після застосування однократної навантажувальної дози вакцини СИНФЛОРИКС™ протягом 4-го року життя, багатократне підвищення антитіл GMC, визначених методом ELISA, та OPA GMT, як до, так і після вакцинації, у суб'єктів, що отримали попередню вакцинацію за 2-дозовою та 3-дозовою схемою, було ідентичним та вказувало на анамнестичну імунну відповідь для всіх вакцинних серотипів та перехресно-реактивного серотипу 19А. Обидві схеми продемонстрували анамнестичні імунні відповіді на протеїн D.

4.3. Імуногенність у невакцинованих немовлят і дітей віком ≥ 7 місяців (турова вакцинація)

Під час досліджень у попередньо невакцинованих дітей віком 7-11 місяців (за схемою 2+1) та дітей віком від 12 місяців до 5 років (за 2-дозовою схемою), рівень антитіл GMC, визначених методом ELISA, та OPA GMT для всіх вакцинних серотипів та перехресно-реактивного серотипу

19A був ідентичним або вищим за рівень, індукований 3-дозовою первинною серією для немовлят. Ідентична імунна відповідь спостерігалася для протеїну D у дітей віком від 2 до 5 років та немовлят після 3-дозової первинної серії.

4.4. Імуногенність у недоношених немовлят

Оцінювалася імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ у глибоко недоношених та недоношених немовлят (період гестації 27-30 тижнів та 31-36 тижнів, відповідно), а також у доношених немовлят (3 первинні дози у 2, 4, 6 місяців з ревакцинацією у 15-18 місяців).

Після первинної вакцинації для кожного вакцинного серотипу частка осіб з концентраціями антитіл для ELISA $\geq 0,20$ мкг/мл та титрами ОРА ≥ 8 була ідентичною, незалежно від ступеня доношеності. Що стосується доношених немовлят, ідентична імуногенність спостерігалася у групах недоношених немовлят, за винятком більш низького рівня геометрична середня концентрація антитіл (GMC) для серотипів 4, 5, 9V та перехресно-реактивного серотипу 19A і більш низького рівня ОРА GMT для серотипу 5.

Через один місяць після ревакцинації була продемонстрована імунологічна пам'ять для кожного вакцинного серотипу та для перехресно-реактивного серотипу 19A.

4.5. Імуногенність в особливих групах населення

ВІЛ-позитивні (ВІЛ+/+) немовлята та ВІЛ-негативні немовлята, народжені ВІЛ-позитивними матерями (ВІЛ+/-)

У клінічному дослідженні, проведеному в ПАР, імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™, яку призначали у вигляді первинного курсу 3-дозової вакцинації (у віці 6, 10 і 14 тижнів) з подальшим введенням бустерної дози (у віці 9-10 місяців), оцінювали у 70 ВІЛ-позитивних (ВІЛ+/+) немовлят (безсимптомних або з легким перебігом хвороби), 91 ВІЛ-негативного немовляти, народжених ВІЛ-позитивними матерями (ВІЛ+/-), та 93 ВІЛ-негативних немовлят, народжених ВІЛ-негативними матерями (ВІЛ-/-).

Для більшості серотипів вакцини порівняння в групах не вказувало на будь-які відмінності після первинних імунних відповідей між ВІЛ+/+ та ВІЛ-/- групами або ВІЛ+/- та ВІЛ-/- групами, за винятком тенденції до більш низького відсотка пацієнтів, у яких титри антитіл ОРА сягали ≥ 8 та були більш низькі СГТ ОРА в ВІЛ+/+ групі. Клінічне значення цієї більш низької після первинної відповіді антитіл ОРА невідома. Щодо перехресно-реактивного серотипу 19A результати не вказували на будь-які відмінності між групами СГК антитіл та СГТ антитіл ОРА, визначених за допомогою ІФА. Бустерна доза вакцини СИНФЛОРИКС™ у ВІЛ+/+ та ВІЛ+/- немовлят викликала стійке підвищення СГК антитіл та СГТ антитіл ОРА, визначених за допомогою ІФА, для кожного серотипу вакцини та серотипу 19A, що вказувало на первинну імунологічну відповідь. Для більшості серотипів вакцини та серотипу 19A порівняння у групах не вказувало на будь-які відмінності після первинної дози між ВІЛ+/+ та ВІЛ-/- групами або ВІЛ+/- та ВІЛ-/- групами щодо СГК антитіл та СГТ антитіл ОРА, визначених за допомогою ІФА. Результати щодо білка D вказували на подібну імунну відповідь після першої та бустерної вакцинації.

Діти з серповидноклітинною анемією (СКА)

У клінічному дослідженні, проведеному в Буркіна-Фасо, оцінювали імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™, яку вводили 146 дітям із СКА (48 дітей у віці <6 місяців отримали первинну вакцинацію у віці 8, 12 і 16 тижнів, з подальшою бустерною дозою у віці 9-10 місяців, 50 дітей у віці 7-11 місяців та 48 – у віці 12-23 місяців починали турову вакцинацію відповідно до свого віку), порівняно з 143 дітьми відповідного віку без СКА. Наявність СКА не впливало на імунну відповідь на вакцину СИНФЛОРИКС™ для кожного серотипу вакцини та серотипу 19A, а також до білку D.

Діти з порушенням функції селезінки

Імуногенність та безпеку вакцини СИНФЛОРИКС™ оцінювали в обмеженого числа пацієнтів із вродженою або набутою аспленією, порушенням функції селезінки або недостатністю

комплементу: 6 пацієнтів віком 2-5 років та 40 пацієнтів віком 6-17 років (вакцина СИНФЛОРИКС™ показана дітям до 5 років включно). В цьому дослідженні було показано, що вакцина СИНФЛОРИКС™ є імуногенною, нових побічних реакцій не спостерігалось

Фармакокінетика. Оцінка фармакокінетичних властивостей не є обов'язковою для вакцин.

Дані доклінічних досліджень безпеки.

У проведених на кролях дослідженнях токсичності багаторазових доз пневмококової кон'югованої вакцини не було виявлено будь-яких суттєвих місцевих або системних токсичних ефектів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Активна імунізація немовлят і дітей віком від 6 тижнів до 5 років для профілактики пневмококової інфекції, викликаній серотипами *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F і перехресно-реактивним серотипом 19А (включаючи сепсис, менінгіт, пневмонію, бактеріємію та гострий середній отит), а також гострого середнього отиту, викликаного нетипованою *Haemophilus influenzae*.

Застосування вакцини СИНФЛОРИКС™ повинно визначатися на основі офіційних рекомендацій з урахуванням ризику пневмококових захворювань у дітей різних вікових груп, а також варіабельності епідеміологічних даних у різних географічних зонах.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих та допоміжних речовин вакцини або до будь-якого білку-носію (див. розділ «Склад»).

Як і при застосуванні інших вакцин, призначення вакцини СИНФЛОРИКС™ повинно бути відкладене у осіб з гострими захворюваннями, що супроводжуються лихоманкою. Однак, наявність легких незначних проявів інфекційних захворювань, таких як застуда, не є підставою для відкладання вакцинації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування з іншими вакцинами

СИНФЛОРИКС™ можна одночасно застосовувати з будь-якою з перерахованих нижче моновалентних або комбінованих вакцин [включаючи DTPa-HBV-IPV/Hib і DTPw-HBV/Hib]: вакцина для профілактики дифтерії, правця та кашлюку з ацелюлярним компонентом (DTPa), вакцина для профілактики гепатиту В (HBV), інактивована вакцина для профілактики поліомієліту (IPV), вакцина для профілактики *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), вакцина для профілактики правця, дифтерії і кашлюку з цільноклітинним компонентом (DTPw), вакцина для профілактики кору, паротиту і краснухи (MMR), вакцина для профілактики вітряної віспи, кон'югована вакцина для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи С (CRM₁₉₇ та ТТ кон'югати), кон'югована вакцина для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи А, С, W-135 та Y (ТТ кон'югати), пероральні вакцини для профілактики поліомієліту (OPV) і ротавірусної інфекції. Різні вакцини слід завжди вводити в різні ін'єкційні ділянки.

Клінічні дослідження показали, що імунна відповідь і профіль безпеки вакцин, застосовуваних одночасно, не змінювалися, за винятком інактивованого поліовірусу типу 2, для якого протягом різних досліджень були отримані суперечливі результати (серопротекція в межах 78-100%).

Крім того, при одночасному застосуванні вакцини проти менінгококових серогруп А, С, W-135 і Y (кон'югат ТТ) з бустерною дозою вакцини СИНФЛОРИКС™ протягом другого року життя у дітей, яким попередньо вводили 3 дози вакцини СИНФЛОРИКС™, спостерігалася більш низька геометрична середня концентрація антитіл (ГМС) та геометричний середній титр опсонофагоцитуючої активності (ОРА GMT) лише для серотипу 18С. Вплив на інші 9 серотипів

не виявлено. Спостерігалось підвищення рівня антитіл у відповідь на антигени дифтерії, правця та *Haemophilus influenzae* ТТ кон'югат. Клінічна значущість цього спостереження не відома.

Застосування із системними імуносупресивними лікарськими засобами

Як і при застосуванні інших вакцин, можна очікувати недостатню імунну відповідь при імунізації осіб, які приймають препарати з імуносупресивною дією.

Застосування з профілактичним введенням жарознижувальних лікарських засобів

Клінічні дані дозволяють припустити, що профілактичне застосування парацетамолу для зменшення частоти післявакцинальних фебрильних реакцій може знизити імунну відповідь на вакцину СИНФЛОРИКС™. Однак клінічна значущість цих даних невідома. (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Перед вакцинацією

Відповідно до стандартів медичної практики, рекомендовано перед щепленням збирати анамнез пацієнта (особливо щодо наявності наслідків попереднього щеплення і можливого виникнення побічних реакцій) і проводити медичний огляд.

Як і при застосуванні інших вакцин, призначення вакцини СИНФЛОРИКС™ повинно бути відкладене у осіб, що страждають від гострих захворювань, що супроводжуються лихоманкою. Однак, наявність легких незначних проявів інфекційних захворювань, таких як застуда, не є підставою для відкладання вакцинації.

Як і для всіх ін'єкційних вакцин, відповідна допомога та медичний нагляд завжди повинні бути легкодоступними у випадку виникнення рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини. Тому пацієнти повинні бути під медичним наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

При призначенні первинної імунізації недоношеним немовлятам (≤ 28 тижнів гестації) слід урахувати потенційний ризик розвитку у них апное та необхідність контролю за дихальною функцією протягом 48-72 годин після вакцинації, особливо у випадку, якщо немовля має в анамнезі недорозвиток дихальної системи. Оскільки користь вакцинації у цієї групи немовлят є високою, від вакцинації не слід відмовлятися або її затримувати.

СИНФЛОРИКС™ ні за яких обставин не можна вводити внутрішньосудинно або внутрішньошкірно. Дані щодо підшкірного введення СИНФЛОРИКС™ відсутні.

У дітей віком від 2 років синкопе (непритомність) може виникнути під час або раніше будь-якої вакцинації як психогенна відповідь на ін'єкцію голкою. Важливим є забезпечення умов проведення процедур для запобігання травмам при запамороченні.

Як і при внутрішньом'язовому застосуванні інших ін'єкційних вакцин, СИНФЛОРИКС™ слід призначати з обережністю особам з тромбоцитопенією або порушеннями зсідання крові, оскільки при внутрішньом'язовому введенні у таких осіб можуть мати місце кровотечі.

Інформація про захист, що надається вакциною

Хоча у випадку вакцинації СИНФЛОРИКС™ спостерігається утворення антитіл до правцевого анатоксину, дифтерійного анатоксину та протеїну D (протеїн D є високо стабільним у всіх штамів *Haemophilus influenzae*, включаючи нетиповані штами), імунізація СИНФЛОРИКС™ не замінює планової вакцинації проти *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), правця і дифтерії.

Слід також дотримуватися офіційних рекомендацій щодо імунізації проти дифтерії, правця та Hib. Існує обмежений досвід, що застосування вакцини СИНФЛОРИКС™ призводить до захисту від пневмококових серотипів, які не входять до складу вакцини, за виключенням перехресно-реактивного серотипу 19A (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості») або нетипованої *Haemophilus influenzae*. Вакцина СИНФЛОРИКС™ не забезпечує захист проти інших мікроорганізмів.

Як і будь-яка інша вакцина СИНФЛОРИКС™ не може захистити всіх вакцинованих проти інвазивної пневмококової інфекції або середнього отиту, викликаного серотипами у складі вакцини та перехресно-реактивним серотипом 19А. Крім того середній отит та пневмонія викликаються багатьма іншими мікроорганізмами, окрім серотипів пневмококу представлених у вакцині, загальний захист від цих захворювань, як очікується, буде обмеженим та відповідно нижче, ніж захист проти інвазивного захворювання, що викликається вакцинними серотипами та серотипом 19А (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

У клінічних випробуваннях СИНФЛОРИКС™ імунна відповідь спостерігалась на всі десять серотипів, включених до вакцини, але інтенсивність відповідей коливалася залежно від самих серотипів. Функціональна імунна відповідь на серотипи 1 і 5 була нижчою, ніж відповідь на інші серотипи вакцини. Невідомо, чи ця більш низька функціональна імунна відповідь проти серотипів 1 та 5 призведе до зниження захисної ефективності проти інвазивних захворювань, пневмонії або середнього отиту, викликаного цими серотипами (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Графік імунізації дітей вакциною СИНФЛОРИКС™ має відповідати віку дитини на момент початку курсу вакцинації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імуносупресивана терапія та імунодефіцит

Діти зі зниженим імунним статусом внаслідок імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, ВІЛ-інфекції, пренатального впливу антиретровірусної терапії та/або ВІЛ або інших причин, можуть мати знижений рівень антитіл після вакцинації.

Дані з безпеки та імуногенності наявні стосовно ВІЛ-інфікованих немовлят (безсимптомних або зі слабкими симптомами за класифікацією ВООЗ), ВІЛ-негативних немовлят, народжених ВІЛ-позитивними матерями, дітей з серповидно-клітинною анемією та дітей з порушенням функції селезінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Дані з безпеки та імуногенності вакцини СИНФЛОРИКС™ відсутні стосовно осіб з інших особливих груп пацієнтів зі зниженою імунною відповіддю, тому вакцинацію слід проводити на індивідуальній основі. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Імунізація пневмококовою кон'югованою вакциною не заміняє імунізацію 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною дітей віком ≥ 2 років з груп ризику, які мають високий ризик виникнення інвазивних пневмококових захворювань (з серповидно-клітинною анемією, аспленією, ВІЛ-інфекцією, хронічними захворюваннями або з іншими імуноскомпрометованими станами). У випадку, коли це рекомендовано, дітей віком ≥ 2 років з високим ризиком пневмококових захворювань, які вже отримали імунізацію вакциною СИНФЛОРИКС™, слід вакцинувати 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною.

Інтервал між імунізаціями пневмококовою кон'югованою вакциною (СИНФЛОРИКС™) та 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною повинен становити не менше ніж 8 тижнів.

Немає даних, які вказують, що введення пневмококової полісахаридної вакцини дітям, які раніше були імунізовані вакциною СИНФЛОРИКС™, може призвести до зниження відповіді на пневмококову полісахаридну або на пневмококову кон'юговану вакцину.

Профілактичне призначення жарознижувальних препаратів

Профілактичне призначення жарознижувальних препаратів перед або одразу після застосування вакцини може зменшити частоту та інтенсивність поствакцинальних фебрильних реакцій. Клінічні дані, отримані при застосуванні парацетамолу та ібупрофену свідчать, що профілактичне застосування парацетамолу може зменшувати рівень підвищення температури тіла, в той час як профілактичне застосування ібупрофену продемонструвало обмежений ефект в зменшенні рівня підвищеної температури тіла. Клінічні дані продемонстрували, що парацетамол може зменшувати імунну відповідь на введення СИНФЛОРИКС™. Тим не менш клінічна значимість цього спостереження невідома.

Використання профілактичних жарознижуючих лікарських засобів рекомендується:

- для всіх дітей, які отримують вакцину СИНФЛОРИКС™ одночасно з вакцинами для профілактики кашлюку з цільноклітинним компонентом через вищий ступінь фебрильних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

- для дітей з епілепсією або з випадками фебрильних судом в анамнезі.

Жарознижуюча терапія має бути розпочата відповідно до локальних настанов.

Вакцина містить 150 ммоль/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні особами, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

СИНФЛОРИКС™ не призначений для застосування дорослим. Даних щодо застосування у період вагітності або годування груддю та репродуктивних досліджень на тваринах немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не стосується цієї групи.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Вакцину вводять внутрішньом'язово. Перевага надається введенню вакцини в передньоблатеральну ділянку стегна немовлятам або в дельтоподібний м'яз руки дітям старшого віку.

Щеплення дітей на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України щодо схем імунізації, протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Дозування

Надані графіки імунізації для вакцини СИНФЛОРИКС™ повинні бути застосовані на основі офіційних рекомендацій.

Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців:

Первинна схема вакцинації, що включає 3 дози

Рекомендована схема вакцинації, що забезпечує оптимальний захист, включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози з інтервалом не менше 1 місяця між дозами. Першу дозу можна вводити вже у віці 6 тижнів. 4-а (бустерна) доза рекомендується не раніше ніж через 6 місяців після 3-ої дози та може застосовуватись з 9 місяців (бажано у віці між 12 та 15 місяцями) (див. розділи «Імунологічні і біологічні властивості», «Особливості застосування»).

Первинна схема вакцинації, що включає 2 дози

Альтернативно, у разі введення вакцини СИНФЛОРИКС™ у рамках стандартної програми імунізації немовлят, може застосовуватися схема, що включає 3 дози по 0,5 мл кожна. 1-у дозу можна вводити вже у віці 6 тижнів, 2-у дозу вводять через 2 місяці. Бустерна доза рекомендується не раніше ніж через 6 місяців після останньої дози первинної схеми вакцинації та може застосовуватись з 9 місяців (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Недоношені немовлята з терміном гестації щонайменше 27 тижнів

Рекомендована серія імунізації для забезпечення оптимального захисту складається з 4 доз по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят складається з 3-х доз, перша з яких зазвичай вводиться у 2 місяці, з інтервалом щонайменше 1 місяць між дозами. Рекомендується бустерна доза щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Раніше не вакциновані немовлята старше ≥ 7 місячного віку:

- **немовлята віком 7 - 11 місяців:** схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше 1 місяця між дозами. Третя доза рекомендується на другому році життя з інтервалом не менше ніж 2 місяці між дозами.

- **діти віком 12 місяців - 5 років:** схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше 2 місяців між дозами.

Особливі групи населення

Особам з основними станами, що сприяють розвитку інвазивного пневмококового захворювання (такими як інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), серповидноклітинна анемія (СКА) або порушення функції селезінки), можна вводити вакцину СИНФЛОРИКС™ відповідно до вищезазначених схем вакцинації, за умови, що первинна схема вакцинації, що включає 3 дози буде застосована немовлятам у період від 6 тижнів до 6 місяців (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Особам, які отримали першу дозу вакцини СИНФЛОРИКС™, рекомендується завершити повний курс імунізації вакциною СИНФЛОРИКС™.

Інструкція стосовно використання вакцини

Під час зберігання шприца/флакона може утворюватись осад білого кольору з прозорою безбарвною надосадовою рідиною, який не свідчить про погіршення якості вакцини.

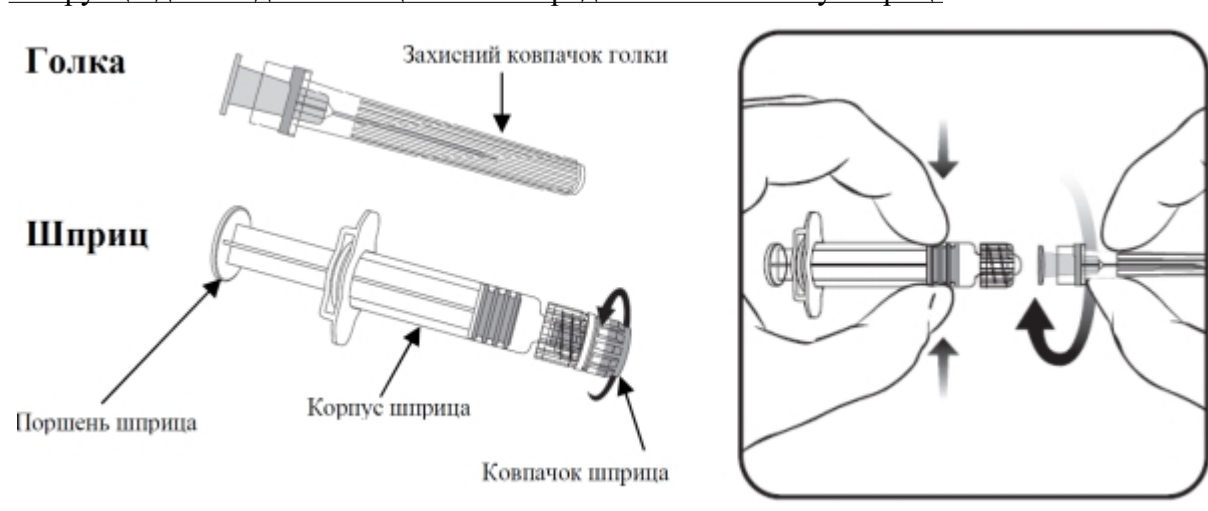
Перед введенням вміст шприца/флакона оглядають на наявність сторонніх часток та/або невідповідностей фізичного зовнішнього вигляду як перед, так і після струшування.

При наявності сторонніх часток або невідповідного зовнішнього вигляду вакцину слід знищити.

Перед введенням надати можливість вакцині набути кімнатної температури.

Перед застосуванням вакцину слід добре струсити.

Інструкції для введення вакцини в попередньо наповненому шприці



1. Тримавши **корпус** шприца в одній руці (не тримайте шприц за його поршень), відкрутіть ковпачок шприца, обертаючи його проти часової стрілки.
2. Для того, щоб приєднати голку до шприца, вкручуйте голку, обертаючи її за часовою стрілкою, доки не відчуєте її закріплення (див. малюнок).
3. Зніміть захисний ковпачок з голки, він може зніматися дещо туго.
4. Введіть вакцину.

Будь-який невикористаний препарат або використані матеріали мають бути утилізовані згідно з вимогами діючого законодавства.

Мультидозовий флакон

При застосуванні мультидозового флакона, кожна дозу (0,5 мл) з флакону слід вилучати за допомогою стерильної голки та шприца, дотримуючись обережності з метою уникнення контамінації вмісту флакону.

Будь-який невикористаний препарат або використані матеріали мають бути утилізовані згідно з вимогами діючого законодавства.

Діти.

Безпека та ефективність засосування вакцини СИНФЛОРИКС™ дітям віком старше 5 років не встановлені.

Передозування.

Про жоден випадок передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

Оцінка безпеки вакцини СИНФЛОРИКС™ проводилася на основі даних клінічних досліджень, в ході яких приблизно 63 905 доз вакцини СИНФЛОРИКС™ було введено 22 429 здоровим дітям та 137 недоношеним немовлятам при первинній вакцинації. Крім того, 19 466 дітей та 116 дітей, що народилися недоношеними, були ревакциновані вакциною СИНФЛОРИКС™ на другому році життя.

Безпека також оцінювалась у близько 435 раніше не вакцинованих дітей віком від 2 до 5 років, з яких 285 осіб отримало 2 дози вакцини СИНФЛОРИКС™. В усіх дослідженнях СИНФЛОРИКС™ застосовували одночасно з іншими вакцинами, рекомендованими для дітей.

У немовлят найбільш частими побічними реакціями після первинної вакцинації були почервоніння в місці введення та дратівливість, які спостерігалися приблизно у 41 % та 55 % від загальної кількості вакцинацій. Після введення бустерної дози найбільш частими побічними реакціями були біль у місці ін'єкції та дратівливість, які спостерігалися приблизно у 51 % і 53 % відповідно. Більшість з цих реакцій були від легкого до середнього ступеня тяжкості і тривали недовго.

При введенні наступних доз вакцини за схемою первинної вакцинації не спостерігалось збільшення частоти або ступеня тяжкості побічних реакцій.

Реактогенність була більш високою у дітей, які одночасно були щеплені вакциною для профілактики кашлюку з цільноклітинним компонентом.

Місцева реактогенність була схожою у дітей віком до 12 місяців і у дітей старших 12-місячного віку крім болю в місці ін'єкції, повідомлення про який зростали зі збільшенням віку дитини: понад 39 % дітей віком до 12 місяців та більше 58 % дітей старших 12-місячного віку.

Після вакцинації бустерною дозою дітей старших 12-місячного віку, більш ймовірними є реакції у місці введення порівняно з показниками у немовлят під час первинної вакцинації.

Реактогенність була більш високою у дітей, які одночасно були щеплені вакциною для профілактики кашлюку з цільноклітинним компонентом. У клінічному дослідженні дітей вакцинували або вакциною СИНФЛОРИКС™ (N = 603) або пневмококовою полісахаридною кон'югованою 7-валентною вакциною (PCV) (N = 203) одночасно з вакциною для профілактики правця, дифтерії і кашлюку з цільноклітинним компонентом. Після первинного курсу вакцинації про лихоманку з підвищенням температури ≥ 38 °C та > 39 °C повідомлялося відповідно у 86,1% і 14,7% дітей, які отримали щеплення вакциною СИНФЛОРИКС™, і у 82,9% і 11,6% дітей, вакцинованих PCV. У порівняльних клінічних дослідженнях кількість місцевих і загальних побічних реакцій, про які повідомляли протягом 4 днів після кожної дози вакцинації, була у тому ж діапазоні, як після вакцинації PCV.

Побічні реакції (для усіх вікових груп), про які повідомлялося, розділені на категорії в залежності від частоти виникнення: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$).

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Клінічні дослідження		
Порушення з боку імунної системи	Рідкісні	Алергічні реакції (такі як екзема, алергічний дерматит, atopічний дерматит)
	Дуже рідкісні	Ангіоневротичний набряк

Порушення з боку травлення та метаболізму	Дуже часті	Втрата апетиту
Психічні розлади	Дуже часті	Дратівливість
	Рідкісні	Ненормальний плач
Порушення з боку нервової системи	Дуже часті	Сонливість
	Рідкісні	Судоми (включаючи фебрильні судоми)
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи	Дуже рідкісні	синдром Кавасакі
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної порожнини	Нечасті	Апное у дуже недоношених немовлят (≤ 28 тижнів гестації) (див. розділ «Особливості застосування»)
Шлунково-кишкові розлади	Нечасті	Діарея, блювання
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасті	Висип
	Рідкісні	Кропив'янка
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часті	Лихоманка ≥ 38 °C ректально (вік < 2 років), біль, почервоніння, набряк у місці ін'єкції
	Часті	Лихоманка > 39 °C ректально (вік < 2 років), реакції у місці введення, такі як затвердіння
	Нечасті	Реакції у місці введення, такі як гематома, крововилив та утворення вузла
<i>Побічні реакції, додатково повідомлені після проведення бустерної вакцинації та/або турової імунізації:</i>		
Порушення з боку нервової системи	Нечасті	Головний біль (вік від 2 до 5 років)
Шлунково-кишкові розлади	Нечасті	Нудота (вік від 2 до 5 років)
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часті	Лихоманка ≥ 38 °C ректально (вік від 2 до 5 років)
	Нечасті	Лихоманка > 40 °C ректально (вік < 2 років), лихоманка > 39 °C ректально (вік від 2 до 5 років), реакції у місці введення, такі як дифузне набрякання кінцівки, куди було зроблено ін'єкцію, іноді із залученням найближчого суглоба, свербіж
Постмаркетингові спостереження		
Порушення з боку імунної системи	Дуже рідкісні	Анафілаксія
Порушення з боку нервової системи	Рідкісні	Гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод

Після бустерної вакцинації у дітей віком > 12 місяців існує більш висока ймовірність реакцій у місці ін'єкції порівняно з немовлятами під час первинної серії.

Після турової вакцинації у дітей віком від 12 до 23 місяців кропив'янка спостерігалась частіше ніж у немовлят під час первинної та бустерної вакцинації.

Особливі групи населення

Безпеку вакцини СИНФЛОРИКС™ оцінювали у 83 ВІЛ-позитивних (ВІЛ+/+) немовлят, 101 ВІЛ-негативного немовляти, народжених ВІЛ-позитивними матерями (ВІЛ+/-), та 50 немовлят з серповидноклітинною анемією (СКА), які отримали первинну вакцинацію. З них 76, 96 та 49 немовлят відповідно отримали бустерну дозу. Безпеку вакцини СИНФЛОРИКС™ також оцінювали у 50 дітей зі СКА, які починали вакцинацію у віці 7-11 місяців, всі вони отримали бустерну вакцинацію, та у 50 дітей зі СКА, які починали вакцинацію у віці 12-23 місяці. Результати вказують на порівнянний профіль реактогенності та безпеки вакцини СИНФЛОРИКС™ між цими групами високого ризику та здоровими дітьми.

Звітність щодо побічних реакцій

Звітування про підозрювані побічні реакції на лікарський засіб у післяреєстраційний період має важливе значення. Це забезпечує безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь застосування даного лікарського засобу. Фахівці у сфері охорони здоров'я, а також пацієнти можуть повідомляти про підозрювані побічні реакції до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.

Термін придатності. 4 роки

Термін придатності вакцини зазначений на етикетці та упаковці.

Після першого відкриття мультидозового флакона вакцину слід використовувати відразу.

Якщо вакцину не використовують відразу, її необхідно зберігати в холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С). Якщо вакцину не використовують протягом 6 годин, її необхідно утилізувати.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С (в холодильнику). Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Про умови зберігання лікарського засобу після першого відкриття мультидозового флакона дивись у розділі «Термін придатності».

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності вакцину не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Суспензія для ін'єкцій у попередньо наповненому скляному шприці з нейтрального скла типу I, що містить монодозу препарату (0,5 мл) у комплекті з однією голкою або з двома голками та без голок. Шприци з голками закриті гумовими ковпачками.

Суспензія для ін'єкцій у монодозовому скляному флаконі з нейтрального скла типу I, що містить монодозу препарату (0,5 мл) та у мультидозовому скляному флаконі з нейтрального скла типу I, що містить 2 дози препарату (1 мл). Флакони закупорені гумовими пробками та обкатані алюмінієвими кришками.

По 1 попередньо наповненому шприцу з голкою, двома голками або без голок, в індивідуальному герметично запакованому пластиковому контейнері. По 1 пластиковому контейнеру у картонній коробці.

По 10 шприців з 10 голками або без голок, в індивідуальних герметично запакованих пластикових контейнерах у картонній коробці.

По 1, 10 або 100 монодозових флаконів у картонній коробці.

По 100 мультидозових флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія/GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія/
GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.