

**Інструкція про застосування
медичного імунобіологічного препарату**

СИНФЛОРИКС™/SYNFLORIX™

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

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

міжнародна непатентована назва: Pneumococcuspurifiedpolysaccharidesantigenand *Haemophilus influenzae*, conjugated

основні властивості лікарської форми: мутна рідина після струшування. Безбарвний супернатант і білий осад після осадження.

СИНФЛОРИКС™ – Вакцина для профілактики пневмококової інфекції (полісахаридний антиген) та нетипованої гемофільної інфекції, кон'югована, адсорбована, яка містить полісахариди *Streptococcus pneumoniae* серотипів 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F та 23F, кожний з них кон'югований з протеїном-носієм D (PD), або правцевим анатоксином (ТТ), або дифтерійним анатоксином (DT). Вакцина є безконсервантною рідиною, як ад'ювант використовують фосфат алюмінію.

СИНФЛОРИКС™ відповідає вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо виробництва біологічних речовин та кон'югованих адсорбованих вакцин.

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД: 1 доза (0,5 мл) містить:

Діючі речовини: 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.

ФОРМА ВИПУСКУ: суспензія для ін'єкцій.

КОД АТС: J07AL52.

ІМУНОЛОГІЧНІ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:

СИНФЛОРИКС™ — це вакцина для профілактики пневмококової інфекції (полісахаридний антиген), кон'югована, у якій протеїн D використано як основний білок-носіє. Протеїн D отриманий з нетипованого штаму *Haemophilus influenzae* та є високо стабільним у всіх штаммах *Haemophilus influenzae*.

1. Ефективність проти інвазивних пневмококових захворювань (включаючи сепсис, менінгіт, бактеріальну пневмонію та бактеріємію)

а) Наявність імунної відповіді на рівні препарату порівняння – 7-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (ПКВ)

Згідно з рекомендаціями ВООЗ дореєстраційна оцінка потенційної ефективності вакцини проти інвазивних пневмококових захворювань (ІПЗ) була заснована на порівнянні імунної відповіді до антигенів 7 серотипів *Streptococcus pneumoniae*, що входили до складу вакцини СИНФЛОРИКС™ та 7-валентної пневмококової кон'югованої вакцини, ефективність якої була доведена раніше. Також була проведена оцінка імунної відповіді до антигенів ще 3 серотипів *Streptococcus pneumoniae*, що входять до складу вакцини СИНФЛОРИКС™.

За даними порівняльних досліджень вакцини СИНФЛОРИКС™ та 7-валентної вакцини ПКВ було встановлено, що імунна відповідь при введенні вакцини СИНФЛОРИКС™, оцінена методом ELISA, для всіх серотипів, за винятком 6В та 23F, була на рівні препарату порівняння. У 65,9 % та 81,4 % немовлят, імунізованих вакциною СИНФЛОРИКС™ за схемою 2, 3 та 4 місяці, рівень антитіл (оцінений методом ELISA) проти антигенів серотипів 6В та 23F відповідно досягав порогового значення (0,20 мкг/мл) через 1 місяць після введення 3-ої дози як при введенні трьох доз 7-валентної вакцини ПКВ відповідні показники були отримані у 79,0 і 94,1% вакцинованих дітей грудного віку. Клінічне значення цих відмінностей невідоме в той час як у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні була встановлена ефективність вакцини СИНФЛОРИКС™ стосовно ІПЗ, викликаних серотипом 6В (див. табл. 1).

Відсоток вакцинованих, які досягли порогових значень імунної відповіді до антигенів трьох додаткових серотипів пневмококу вакцини СИНФЛОРИКС™ (1, 5 та 7F) був принаймні такий самий, як і загальна імунна відповідь на 7 серотипів при введенні 7-валентної вакцини ПКВ (95,8%).

У тому ж дослідженні було показано, що вакцина СИНФЛОРИКС™ і 7-валентна вакцина ПКВ індукують утворення функціональних антитіл до всіх серотипів пневмококу, що входять до складу кожної вакцини. У 87,7–100% імунізованих дітей досягався титр за ОФТ (опсонофагоцитарний тест) ≥ 8 через 1 місяць після первинної або бустерної імунізації з єдиним винятком для серотипу 1, що входить до складу вакцини СИНФЛОРИКС™, після курсу первинної імунізації (65,7%).

Введення 4-ої дози (бустерна доза) на 2-му році життя стимулювало анамнестичну імунну відповідь при оцінці методом ELISA та ОФТ до 10 серотипів, які входять до складу вакцини, що є підтвердженням індукції імунної пам'яті після 3-дозового первинного курсу.

б) Ефективність стосовно запобігання інвазивних пневмококових захворювань, встановлена у клінічних випробуваннях

У проведеному в Фінляндії великомасштабному III/IV фази, подвійному сліпому, кластерному рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні (FinIP) 30528 дітей у віці молодше 7 місяців і 15449 дітей у віці 7–18 місяців на момент набору в дослідження знаходилися під спостереженням в середньому протягом 25 і 28 місяців відповідно на предмет інвазивних захворювань і були включені в аналіз ефективності. Набір дітей здійснювався в 78 кластерах дослідження. Кластери були рандомізовані на 4 групи відповідно з двома схемами дитячої вакцинації (первинна схема вакцинації, що включає 3 або 2 дози, з наступним введенням бустерної дози: схема 2 +1 або 3 +1) вакциною СИНФЛОРИКС™ (52 кластери) або контрольною вакциною – вакциною для профілактики гепатиту (26 кластерів).

Ефективність у когорті дітей віком молодше 7 місяців на момент набору в дослідження

Ефективність вакцини СИНФЛОРИКС™ була продемонстрована стосовно запобігання ІПЗ, підтверджених лабораторно, при введенні дітям грудного віку за схемами 2 +1 або 3 +1 (див. табл. 1).

Таблиця 1: Кількість випадків ІПЗ, викликаних серотипами, що входять до складу вакцини, та ефективність вакцини у дітей грудного віку молодше 7 місяців на момент набору в дослідження, які отримали щонайменше одну дозу вакцини (загальна когорта вакцинованих дітей грудного віку)

Тип ІПЗ	Кількість випадків ІПЗ			Ефективність вакцини (95% ДІ)	
	СИНФЛОРИКС™ Схема 3+1 (N=10,273)	СИНФЛОРИКС™ Схема 2+1 (N=10,054)	Контроль (НВВ) ⁽²⁾ (N=10,201)	Схема 3+1	Схема 2+1
Серотип, який входить до складу вакцини, що викликав ІПЗ (1)	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8;100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3;99,6)
Серотип 6В, що викликав ІПЗ	0	0	5	100% (54,9;100)	100% (54,5;100)
Серотип 14, що викликав ІПЗ	0	0	4	100% (39,6;100)	100% (43,3;100)

ІПЗ інвазивне пневмококове захворювання

N кількість пацієнтів у групі

ДІ довірчий інтервал

(1) за виключенням серотипів 6В і 14, підтверджені лабораторно випадки ІПЗ, викликані серотипами, що входять до складу вакцини, включали 7F (1 випадок у кластері імунізації вакциною СИНФЛОРИКС™ за схемою 2+1), 18С, 19F і 23F (по 1 випадку кожний у контрольному кластері).

(2) 2 групи контрольних кластерів були об'єднані

(3) величина $p < 0,0001$

(4) величина $p = 0,0009$

Спостережувана ефективність вакцини стосовно підтверджених лабораторними методами ІПЗ, викликаних будь-яким серотипом, складала 100% (95% ДІ, 85,6–100,0%; 0 в порівнянні з 14 випадками) для схеми 3 +1, 85,8% (95% ДІ, 49,1–97,8%; 2 в порівнянні з 14 випадками) для схеми 2 +1 і 93,0% (95% ДІ, 74,9–98,9%; 2 в порівнянні з 14 випадками) безвідносно до схеми первинної вакцинації.

Ефективність подальшої додаткової імунізації за віком

У когорті дітей, які підлягали додаткової імунізації за віком, діти віком 7–11 місяців на момент введення першої дози вакцини отримали вакцину СИНФЛОРИКС™ або вакцину для профілактики гепатиту В відповідно до первинної схеми вакцинації, що включає 2 дози, з наступним введенням бустерної дози; діти віком 12–18 місяців на момент введення першої дози вакцини отримали 2 дози або вакцини СИНФЛОРИКС™ або вакцини для профілактики гепатиту А. Серед 15449 дітей когорти додаткової імунізації за віком в групі імунізованих вакциною СИНФЛОРИКС™ не було випадків підтверджених лабораторними методами ІПЗ, в той час як у групі контролю відзначено 7 випадків ІПЗ (серотипи 7F і 14 в групі дітей віком 7–11 місяців і серотипи 3, 4, 6В, 15С і 19F в групі дітей віком 12–18 місяців).

с) Ефективність запобігання ІПЗ за даними постмаркетингових спостережень

У Квебеку (Канада) вакцина СИНФЛОРИКС™ була введена до програми імунізації дітей молодшого віку (2 первинних дози для дітей віком молодше 6 місяців та ревакцинація у 12 місяців) після 4,5 років застосування 7-валентної вакцини ПКВ. На основі 1,5 років спостережень після введення в програму вакцини СИНФЛОРИКС™ з більш ніж 90% охопленням у віковій групі, що підлягає вакцинації, відзначалося зменшення захворювань на ІПЗ, викликаних серотипами, які входять до складу вакцини (в основному через зміни кількості захворювань, спричинених серотипом 7F). Це не супроводжувалося збільшенням захворювань на ІПЗ, викликаних серотипами, які не входять до складу вакцини, що призвело до загального зниження кількості захворювань на ІПЗ у цільовій віковій групі порівняно з попереднім періодом.

2. Ефективність проти пневмонії

Ефективність стосовно пневмонії була оцінена у великомасштабному рандомізованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study, COMPAS). 23738 здорових дітей віком 6–16 тижнів отримували або вакцин СИНФЛОРИКС™ або контрольну вакцину (вакцина для профілактики гепатиту В) у 2, 4 і 6 місяців з подальшим відповідним введенням або вакцини СИНФЛОРИКС™ або контрольної вакцини (вакцина для профілактики гепатиту А) у 15–18 місяців

Основна мета дослідження – ефективність вакцини СИНФЛОРИКС™ стосовно негоспітальної пневмонії (НП) ймовірної бактеріальної етіології, була продемонстрована в когорті пацієнтів відповідно до протоколу (імунізованих принаймні трьома дозами первинної схеми) (величина $P \leq 0,002$). НП ймовірної бактеріальної етіології визначається як рентгенологічно підтвержені випадки НП або з наявністю альвеолярної інфільтрації / плеврального випоту на рентгенограмі органів грудної клітки, або без альвеолярних інфільтратів, але зі значеннями С-реактивного білка (СРБ) ≥ 40 мг/л.

Ефективність вакцинації для профілактики НП ймовірної бактеріальної етіології, яка спостерігалася в цьому дослідженні, представлена нижче (таблиця 2).

Таблиця 2: Кількість та відсоток пацієнтів з НП ймовірної бактеріальної етіології* після отримання 3 доз вакцини СИНФЛОРИКС™ або контрольної вакцини та ефективність вакцини (дані з ефективності наведені в когорті згідно з протоколом)

СИНФЛОРИКС™ (N=10,295)		Контрольна вакцина (N=10,201)		Ефективність вакцини
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% ДІ: 7,7; 34,2)

N кількість пацієнтів у групі

n кількість пацієнтів, у яких повідомлено перший епізод пневмонії ймовірно бактеріальної етіології у будь-який період після 2 тижнів з моменту введення 3-ї дози вакцини

% відсоток пацієнтів, у яких повідомлено перший епізод пневмонії ймовірно бактеріальної етіології у будь-який період після 2 тижнів з моменту введення 3-ї дози вакцини

ДІ довірчий інтервал

* остаточний аналіз первинної мети — період спостереження 38 місяців

У проміжному аналізі (період спостереження — 38 місяців) ефективність вакцини стосовно НП з альвеолярною інфільтрацією або плевральним випотом склала 25,7% (95% ДІ: 8,4; 39,6) та стосовно НП, запідозреної на підставі клінічних ознак, з посиланням на рентгенологічне дослідження, склала 6,7% (95% ДІ: 0,7; 12,3).

3. Ефективність проти гострого середнього отиту

У великому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial, РОЕТ) щодо вивчення ефективності вакцини проти гострого середнього отиту, що спричинений пневмококами, проведеному у Чехії та Словаччині, 4968 немовлят отримували 11-валентну досліджувану вакцину (11Pn-PD), до складу якої входило 10 серотипів вакцини СИНФЛОРИКС™ (поряд з серотипом 3, ефективність якого раніше не була встановлена) або контрольну вакцину (вакцина для профілактики гепатиту А) згідно з графіком вакцинації 3, 4, 5 та 12-15 місяців.

У даному дослідженні ефективність вакцини стосовно запобігання епізодів гострого середнього отиту (ГСО) була наступною:

Тип або причина ГСО	Ефективність вакцини
Епізоди клінічного прояву ГСО незалежно від етіології	33,6 % (95% ДІ: 20,8;44,3)
Епізоди ГСО, викликаного пневмококом будь-якого серотипу	51,5% (95% ДІ: 36,8;62,9)
Перший епізод ГСО, викликаний серотипами пневмококу, що входили до складу вакцини 11Pn-PD	52,6% (95% ДІ: 35,0; 65,5)
Епізоди ГСО, викликані серотипами пневмококу, що входять до складу вакцини 11Pn-PD	57,6% (95% ДІ: 4,4;69,3)
Епізоди ГСО, викликані серотипами пневмококу, що входять до складу вакцини СИНФЛОРИКС™	67,9% (95% ДІ: 53,0;78,1)
Епізоди ГСО, викликані серотипами пневмококу, що входять до вакцини	65,5% (95 % ДІ: 22,4;84,7)
Епізоди ГСО, викликані тільки нетипованою <i>Haemophilus influenzae</i>	35,3% (95% ДІ: 1,8;57,4)

Було продемонстровано ефективність стосовно профілактики епізодів ГСО, викликаних серотипами 6В, 14, 19F і 23F. Не спостерігалось росту захворювань ГСО, викликаних іншими бактеріальними патогенами або серотипами, що не входять до складу вакцини.

4. Додаткові дані стосовно імуногенності

а) Первинна схема вакцинації, що включає 3 дози

Імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ була оцінена в ряді клінічних досліджень в Африці, Азії, Європі та Латинській Америці після введення трьох доз первинної схеми вакцинації (6–10–14 тижнів, 2–3–4, 3–4–5 чи 2–4–6 місяців). У численних клінічних дослідженнях вводилася четверта (бустерна) доза. У клінічному дослідженні було показано, що вакцин СИНФЛОРИКС™ можна безпечно вводити як бустерну дозу на другому році життя дітям, які отримали 3 дози первинного курсу 7-валентної вакцини ПКВ.

Недоношені немовлята

Імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ у дуже недоношених (гестаційний вік при народженні 27-30 тижнів), недоношених (гестаційний вік при народженні 31-36 тижнів) і доношених дітей (гестаційний вік при народженні більше 36 тижнів) була оцінена після введення трьох доз курсу первинної схеми вакцинації у віці 2, 4, 6 місяців після введення бустерної дози у віці 15-18 місяців

Незалежно від терміну гестації при народженні, через 1 місяць після первинної вакцинації щонайменше у 92,7% пацієнтів рівень антитіл, визначених методом ELISA, склав $\geq 0,2$ мкг/мл і щонайменше у 81,7% мали титри за ОФТ ≥ 8 для всіх вакцинних серотипів, окрім серотипу 1 (щонайменше 58,8% за титрами ОФТ ≥ 8). Подібні середні геометричні концентрації (СГК) антитіл і середні геометричні титри (СГТ) антитіл за ОФТ спостерігалися у всіх немовлят, окрім більш низьких СГК антитіл для серотипів 4, 5 і 9 у дуже недоношених і серотипу 9V - у недоношених і більш низьких показників СГТ за ОФТ для серотипу 5 у дуже недоношених немовлят. Зростання СГК, обчисленої методом ELISA, та СГТ антитіл за ОФТ, відмічались для всіх серотипів через один місяць після введення бустерної дози, що вказує на формування імунологічної пам'яті. Рівні імунної відповіді на протеїн D після первинної і бустерної вакцинації були подібні, незалежно від терміну гестації при народженні.

б) 2-дозова первинна схема

Додатково до 3-дозової первинної схеми імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС™ оцінювалась у двох клінічних дослідженнях після 2-дозової схеми первинної вакцинації у немовлят віком менше 6 місяців.

У першому дослідженні імуногенність через 2 місяці після введення другої дози СИНФЛОРИКС™ порівнювалася з імуногенністю 7-валентної вакцини ПКВ.

Частка осіб, у яких рівень антитіл, визначених методом ELISA, і титри за ОФТ досягли порогових значень, знаходилася в такому ж самому діапазоні для кожного з 7 серотипів, що входять до складу обох вакцин, за винятком серотипів 6В (вище для СИНФЛОРИКС™) та 18С (вище для 7-валентної вакцини ПКВ) для порогового значення, визначеного методом ELISA.

У другому дослідженні проводилося порівняння імуногенності вакцини СИНФЛОРИКС™ після введення двох або трьох доз. Незважаючи на відсутність значних відмінностей щодо осіб, у яких рівні антитіл, визначених методом ELISA, досягли граничних значень, відзначали зниження частки осіб стосовно деяких серотипів з титрами за ОФТ, що досягли граничних значень, серед тих, хто отримав первинну вакцинацію за 2-дозовою схемою, в порівнянні з особами, вакцинованими за 3-дозовою схемою. При застосуванні обох схем спостерігалася бустерна відповідь, яка свідчить про формування імунологічної пам'яті. При спостереженні за особами, що отримали 2-дозовий курс первинної вакцинації, виявлено у віці 36-46 місяців наявність антитіл (щонайменше 83,7% осіб мали рівень антитіл $\geq 0,05$ мкг/мл).

Разова доза вакцини СИНФЛОРИКС™, введена додатково на 4-му році життя особам, які пройшли первинну вакцинацію за 2- або 3-дозовою схемою, на відміну від невакцинованих осіб, призводила до збільшення через 7-10 днів після вакцинації СГК антитіл, визначених методом ELISA, що свідчить про наявність анамнестичної імунної відповіді у вакцинованих осіб до всіх серотипів вакцини. Кратне зростання СГК антитіл, визначених методом ELISA, і СГТ за ОФТ у період перед і після вакцинації в осіб, вакцинованих за 2-дозовою схемою, збігалася з кратним зростанням цих показників у осіб, вакцинованих за 3-дозовою схемою.

При застосуванні 3-дозової схеми вакцинації відповідь до протеїну D була більш інтенсивною, ніж при 2-дозовій схемі. Анамнестична імунна відповідь до протеїну D спостерігалася при застосуванні обох схем, однак, клінічне значення цих даних залишається невизначеним.

Клінічні наслідки менш інтенсивної імунної відповіді після первинної вакцинації та після введення бустерної дози при 2-дозовій схемі невідомі.

с) Додаткова вакцинація за віком

Вивчення імунної відповіді у невакцинованих дітей старшого віку проводилося в 2 клінічних дослідженнях.

У першому дослідженні проводилося вивчення результатів вакцинації дітей віком 7-11 місяців, 12-23 місяці та 2-5 років.

У віковій групі 7-11 місяців діти отримували 2 дози вакцини з наступним введенням бустерної дози на 2-му році життя. Імунна відповідь після бустерної дози СИНФЛОРИКС™ у цій віковій групі була загалом аналогічною імунній відповіді, що спостерігалася після бустерної дози у немовлят, яких було вакциновано 3 дозами у віці до 6 місяців.

Імунна відповідь після введення двох доз СИНФЛОРИКС™ у дітей віком 12-23 місяці була подібною до відповіді після введення трьох доз у немовлят, за виключенням відповіді на серотипи 18С та 19F.

У віковій групі 2-5 років, в якій діти отримували 1 дозу СИНФЛОРИКС™, значення СГК антитіл для серотипів пневмококу вакцини, які визначалися методом ELISA, були аналогічними цьому показнику після вакцинації за 3-дозовою схемою у немовлят, за виключенням антитіл до серотипів 1, 5, 14, 23F та до протеїну D. Значення СГТ антитіл за ОФТ після одноразової дози були подібними або вищими ніж при 3-дозовому первинному курсі у немовлят, за виключенням серотипу 5.

У другому клінічному дослідженні показано, що застосування 2 доз з інтервалом 2 місяці у дітей віком 36-46 місяців призводило до підвищення СГК антитіл, визначених методом ELISA, та СГТ антитіл за ОФТ порівняно з цими ж показниками, що спостерігалися через 1 місяць після вакцинації 3 дозами, для кожного вакцинного серотипу та до протеїну D.

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.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ: активна імунізація немовлят і дітей віком від 6 тижнів до 5 років для профілактики пневмококової інфекції, викликаной серотипами *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F та 23F (включаючи сепсис, менінгіт, пневмонію, бактеріємію та гострий середній отит), а також інфекції, викликаной нетипованою *Haemophilus influenzae* (гострий середній отит).

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

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ:

Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців:

Первинна схема вакцинації, що включає три дози

Рекомендована схема вакцинації, що забезпечує оптимальний захист, включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому перша доза зазвичай вводиться у віці 2 місяці, 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, бажано у віці між 12 та 15 місяцями (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»), «Особливості застосування»).

Первинна схема вакцинації, що включає дві 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, починаючи з 2-місячного віку, 2-у дозу вводять через 2 місяці. Бустерна доза рекомендується не раніше ніж через 6 місяців після останньої дози первинної схеми вакцинації (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Діти, які народилися між 27-36 тижнів гестаційного періоду

Для недоношених дітей, народжених після 27 тижнів гестаційного періоду, рекомендована схема вакцинації включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, при цьому перша доза вводиться у віці 2 місяців, з інтервалом не менше 1 місяця між дозами. Бустерна доза рекомендується не менш ніж через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації (див. розділи «Імунологічні та біологічні властивості»), «Особливості застосування»).

Раніше невакциновані немовлята старше 6 місяців та діти:

- 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 12-23 місяців схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше 2 місяців між дозами. Необхідність бустерної дози після такої схеми імунізації не встановлена (див. розділ «Особливості застосування»).
- діти віком 24 місяці-5 років схема вакцинації включає 2 дози по 0,5 мл з інтервалом не менше 2 місяців між дозами.

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

Безпека та ефективність вакцини у дітей старше 5 років не досліджена.

Вакцину вводять внутрішньом'язово в передньолатеральну ділянку стегна немовлятам або у 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.

ПОБІЧНА ДІЯ

Короткий опис профілю безпеки

У клінічних дослідженнях близько 7166 здорових дітей та 137 недоношених немовлят отримали приблизно 21120 доз вакцини СИНФЛОРИКС™ при первинній вакцинації. Крім того, близько 5848 здорових дітей та 116 недоношених немовлят отримали бустерну дозу вакцини СИНФЛОРИКС™ впродовж 2-го року життя. Безпека також оцінювалась у близько 435 дітей віком від 2 до 5 років, з яких 285 осіб отримало 2 дози СИНФЛОРИКС™. В усіх дослідженнях СИНФЛОРИКС™ застосовувалася одночасно з іншими вакцинами, рекомендованими для дітей.

У немовлят найбільш частими побічними реакціями після первинної вакцинації були біль у місці ін'єкції та дратівливість, які спостерігалися приблизно у 37,1% та 50,8% від загальної кількості вакцинацій. Після введення бустерної дози найбільш частими побічними реакціями також були біль у місці ін'єкції та дратівливість, які спостерігалися приблизно у 50,3% і 52,3% 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.

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 37% дітей віком до 12 місяців та більше 60% дітей старших 12-місячного віку.

Після вакцинації бустерною дозою дітей старших 12-місячного віку, більш ймовірними є реакції у місці введення такі як висип (рідко) і ненормальний плач (рідко) порівняно з показниками у немовлят під час первинної вакцинації.

Реактогенність була вищою у дітей, яких одночасно вакцинували цільноклітинною вакциною для профілактики кашлюку. У клінічному дослідженні дітей вакцинували або СИНФЛОРИКС™ (N = 603) або 7-валентною вакциною Превенар (N = 203) одночасно з вакциною для профілактики правця, дифтерії і кашлюку з цільноклітинним компонентом. Після первинного курсу вакцинації про лихоманку з підвищенням температури $\geq 38^\circ\text{C}$ та $> 39^\circ\text{C}$ повідомлялося, відповідно, в 86,1% і 14,7% дітей, які отримали щеплення вакциною СИНФЛОРИКС™ і в 82,9% і 11,6% дітей, вакцинованих 7-валентною вакциною Превенар. У порівняльних клінічних дослідженнях кількості місцевих і загальних побічних реакцій, про які повідомляли протягом 4 днів після кожної дози вакцинації, була у тому ж діапазоні, як після вакцинації 7-валентною вакциною Превенар.

Побічні реакції

Побічні реакції (для усіх вікових груп) про які повідомлялося, як щонайменше, можливо, пов'язані з вакцинацією, розділені на категорії в залежності від частоти виникнення:

Дуже часті: ($\geq 1/10$) / Часті: ($\geq 1/100 - < 1/10$) / Нечасті: ($\geq 1/1000 - < 1/100$) / Рідкі: ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) / Дуже рідкі: $< 1/10000$.

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Клінічні дослідження		
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часті	Біль, почервоніння, набряк у місці ін'єкції, лихоманка $\geq 38^\circ\text{C}$ ректально (вік < 2 років)
	Часті	Реакції у місці введення, такі як затвердіння; лихоманка $> 39^\circ\text{C}$ ректально (вік < 2 років)

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної порожнини	Нечасті	Реакції у місці введення, такі як гематома, крововилив та утворення вузла
	Нечасті	Апноє у дуже недоношених немовлят (≤ 28 тижнів гестації) (див. розділ «Особливості застосування»)
Порушення з боку нервової системи	Дуже часті	Сонливість
	Рідкі	Судоми (включаючи фебрильні судми)
Порушення з боку імунної системи	Рідкі	Алергічні реакції (такі як, алергічний дерматит, атопічний дерматит, екзема)
	Дуже рідкі	Ангіоневротичний набряк
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Рідкі	Висип, кропив'янка
Порушення з боку травлення та метаболізму	Дуже часті	Втрата апетиту
Шлунково-кишкові розлади	Нечасті	Діарея, блювота
Психічні розлади	Дуже часті	Дратівливість
	Рідкі	Ненормальний плач
<i>Побічні реакції, додатково повідомлені після проведення бустерної вакцинації та/або додаткової імунізації</i>		
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часті	Лихоманка ≥ 38 °C ректально (вік від 2 до 5 років)
	Нечасті	Реакції у місці введення, такі як свербіння, дифузне набрякання кінцівки, куди було зроблено ін'єкцію, іноді із залученням найближчого суглобу; вік < 2 років: лихоманка > 40°C ректально; вік від 2 до 5 років: лихоманка > 39 °C ректально

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)
Постмаркетингові спостереження		
Порушення з боку нервової системи	Рідкі	Гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод
Порушення з боку імунної системи	Дуже рідкі	Анафілаксія

Після бустерної вакцинації у дітей віком старше 12 місяців спостерігалася більш висока частота таких реакцій у місці ін'єкції, як висип (нечасті), ненормальний плач (нечасті), у порівнянні з дітьми грудного віку при проведенні первинної імунізації вакциною СИНФЛОРИКС™.

Передозування

Жодного випадку передозування не повідомлялося.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: підвищена чутливість до діючих та допоміжних речовин вакцини або будь-якого білку-носію (див. розділ *Якісний та кількісний склад*).

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.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

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 ін'єкційних вакцин, у разі рідкої ймовірності виникнення анафілактичної реакції необхідно забезпечити можливість надання швидкої медичної допомоги та подальшого спостереження.

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.

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

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.

Як і будь-яка вакцина, СИНФЛОРИКС™ не може захистити всіх вакцинованих проти інвазивної пневмококової інфекції або середнього отиту, викликаного серотипами у вакцині. Захист від отиту, що викликається пневмоковими серотипами у вакцині як очікується, буде істотно нижче, ніж захисту від інвазивних захворювань. Крім того середній отит викликається багатьма іншими мікроорганізмами, окрім серотипів пневмококу представлених у вакцині, загальний захист від цих захворювань, як очікується, буде обмеженим. (див. розділ *Імунологічні та біологічні властивості*)).

Імунізація вакциною СИНФЛОРИКС™ не захищає проти захворювань, викликаних пневмококом серотипів, відмінних від тих, що входять до складу вакцини. СИНФЛОРИКС™ не забезпечує захист від інших мікроорганізмів.

Офіційні рекомендації щодо імунізації проти дифтерії, правця *Haemophilus influenzae* типу b повинні бути дотримані.

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. Не відомо, чи ця більш низька функціональна імунна відповідь проти серотипів 1 та 5 призведе до зниження захисної ефективності проти інвазивних захворювань або середнього отиту, викликаного цими серотипами (див. розділ *Імунологічні та біологічні властивості*)).

СИНФЛОРИКС™ рекомендований для застосування у дітей віком від 6 тижнів до 5 років. Діти повинні отримувати вакцинацію дозами, які підходять для їх віку на момент початку вакцинації (див. розділ *Спосіб застосування і дози*)). Дані щодо безпеки та імуногенності після застосування вакцини для дітей старше 5 років відсутні.

Дані щодо безпеки та імуногенності при застосуванні у дітей з підвищеним ризиком пневмококових інфекцій (наприклад, серповидноклітинна анемія, вроджені або набуті дисфункції селезінки, ВІЛ-інфекція, злоякісні новоутворення, нефротичний синдром) відсутні. Щеплення дітей з груп ризику слід розглядати індивідуально (див. розділ *Спосіб застосування та дози*)).

При імунізації дітей з порушеннями в імунному статусі внаслідок застосування імуносупресивних препаратів, генетичного дефекту, ВІЛ-інфекції або будь-якої іншої причини, імунна відповідь може бути зниженою.

Імунна відповідь після 2 доз СИНФЛОРИКС™ у дітей віком 12-23 міс. була порівняна з імунною відповіддю після 3 доз (див. розділ *Імунологічні та біологічні властивості*)). Імунна відповідь на введення бустерної дози після 2 доз СИНФЛОРИКС™ у дітей віком 12-23 міс. не оцінювалась, але бустерна доза необхідна для забезпечення оптимального індивідуального захисту.

Імунізації двома дозами дітей віком від 12 до 23 місяців з високим ризиком захворювань пневмококової етіології (наприклад, серповидноклітинна анемія, аспленія, ВІЛ-інфекція, хронічні захворювання або імунокомпроментовані діти) може бути недостатньо, щоб забезпечити оптимальний захист.

Для імунізації таких дітей рекомендується:

- дітям віком до 2 років слід проводити імунізацію вакциною СИНФЛОРИКС™ згідно з віковими рекомендаціями (див. розділ *Спосіб застосування і дози*));
- дітям віком 2 роки і старше проводити імунізацію 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною. Інтервал між застосуванням вакцини СИНФЛОРИКС™ та 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини повинен складати не менше 8 тижнів.

Відсутні дані, які показують що попереднє застосування вакцини СИНФЛОРИКС™ призводить до зниження імунної відповіді на введення наступних доз пневмококової полісахаридної або пневмококової кон'югованої вакцин.

Профілактичне призначення жарознижуючих препаратів перед або одразу після застосування вакцини може зменшити частоту та інтенсивність

поствакцинальних фебрильних реакцій. Однак, існують дані, що профілактичне застосування парацетамолу може зменшувати імунну відповідь на введення СИНФЛОРИКС™. Клінічна значимість цього спостереження, а також вплив інших жарознижуючих препаратів на імунну відповідь до СИНФЛОРИКС™ залишається невідомою.

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 «Побічна дія»).

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

Жарознижуюча терапія має бути розпочата відповідно до місцевих програм лікування

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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:

Застосування з іншими вакцинами

СИНФЛОРИКС™ можна одночасно застосовувати з будь-якою з нижче перерахованих 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 CRM₁₉₇ та TT кон'югати), кон'югована вакцина для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи А, С, W-135 та Y (TT кон'югати), пероральні вакцини для профілактики поліомієліту (OPV) і ротавірусної інфекції. Різні вакцини можна 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 застосуванні менінгококових вакцин серогрупи А,С, W-135 і Y (TT кон'югати) разом з бустерною дозою СИНФЛОРИКС™ на 2 році життя у дітей, які попередньо отримали 3 дози СИНФЛОРИКС™ до серотипу 18С спостерігалось зниження антитіл у середній геометричній концентрації та середній геометричній титр при дослідженні ОФТ. Вплив на інші 9 серотипів не виявлено. Спостерігалось підвищення антитіл на антигени дифтерії, правця та *Haemophilus influenzae* TT кон'югат. Клінічна значимість даного спостереження невідома.

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 із профілактичними жарознижуючими лікарськими засобами

Щодо використання профілактичних жарознижуючих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Несумісність

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

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.

Вплив на керування автомобілем та роботу з механізмами: не стосується даної групи.

Інструкція стосовно використання вакцини:

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

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

При наявності сторонніх домішок або невідповідного зовнішнього вигляду вакцину слід знищити

Перед введенням надати можливість вакцині набути кімнатної температури.

Перед застосуванням вакцину добре струшують.

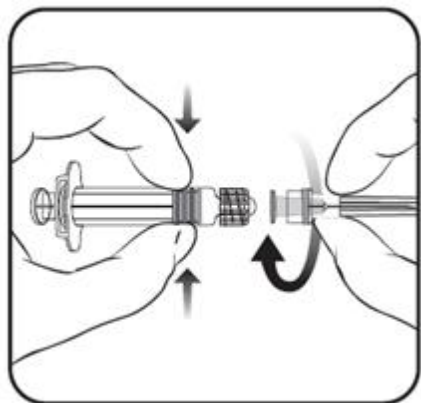
Інструкції для введення вакцини в попередньо наповненому шприці

Голка

Захисний пачок голки



Шприц



1. Тримаючи **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 знищені згідно з вимогами діючого законодавства.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ: зберігати при температурі від 2 до 8 °С (у холодильнику).

Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після першого відкриття мультидозового флакону, рекомендується негайне використання. Якщо не використали відразу, вакцина повинна зберігатися в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Якщо вакцину не використали протягом 6 годин, її необхідно знищити.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ 3 роки.

ПАКУВАННЯ:

Суспензія для ін'єкцій по 1 дозі (0,5 мл) у попередньо наповнених одноразових шприцах № 1 у комплекті з однією або двома голками та без голок та № 10 у комплекті з 10 голками та без голок або у монодозових флаконах № 1, 10 та 100; по 2 дози (1 мл) у мультидозових флаконах № 100.

- один попередньо наповнений одноразовий шприц по 1 дозі (0,5 мл) з голкою, двома голками або без голок, герметично запакований у пластиковий контейнер. По 1 пластиковому контейнеру вкладають у картонну коробку разом з інструкцією про застосування;
- 10 шприців з 10 голками або без голок, герметично запакованих у пластикові контейнери, вкладають у картонну коробку разом з інструкцією про застосування;
- по 1, 10 або 100 флаконів по 1 дозі (0,5 мл) вкладають у картонну коробку разом з інструкцією про застосування;
- по 100 флаконів по 2 дози (1 мл) вкладають у картонну коробку разом з інструкцією про застосування.

Флакони та шприци виготовлені з нейтрального скла типу I, що відповідає вимогам Європейської Фармакопеї.

ВИРОБНИК:

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Рю де л'Інститю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія

GlaxoSmithKline Biologicals A.S., Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium

Представництво в Україні:

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз Україна», 02152, м.Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел. (044) 585-51-85, факс (044) 585-51-92.

У випадку підозри на побічну дію (ускладнення) після застосування МІБП необхідно направити термінове повідомлення до Управління фармацевтичної діяльності МОЗ України (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел. (044)200-07-93); Державного підприємства „Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40, тел. (044)393-75-86) та до представництва компанії в Україні.