

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «19» июля 2018 года  
№N016145

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Синфлорикс**

**(Вакцина пневмококковая 10-валентная полисахаридная и конъюгированная D-протеином нетипируемых *Haemophilus influenzae*, адсорбированная)**

**Торговое название**

Синфлорикс

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза

**Состав**

1 доза (0,5 мл) содержит

*активные вещества* – конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 1 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* - 1.11-1.82 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 4 - 3 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 3.33-6.67 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 5 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* - 0.67-1.25 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 6B - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.56-0.95 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 7F - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.87-1.43 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 9V - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 1.00-1.82 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 14 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 1.00-1.82 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 18C - 3 мкг и столбнячного анатоксина – 5.45-10.00 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 19F - 3 мкг и дифтерийного анатоксина – 3.33-6.00 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 23F - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.39-0.74 мкг,

*вспомогательные вещества*: натрия хлорид 150 мМ, алюминия фосфат 0,5 мг (адьювант), вода для инъекций до 0,5 мл.

## Описание

Мутная суспензия белого цвета, разделяющаяся при стоянии на бесцветную прозрачную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

## Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения. Вакцины. Вакцины бактериальные. Вакцины пневмококковые. Пневмококковый очищенный полисахаридный антиген и *Haemophilus influenzae*, конъюгированный.

Код АТХ J07AL52

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

Оценка фармакокинетических свойств для вакцин не требуется.

### Доклинические данные по безопасности

В исследованиях 11-валентной вакцины, соответствующей вакцине Синфлорикс, не было выявлено особого вредного воздействия на организм человека на основании результатов стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной и многократных доз.

### Фармакодинамика

Синфлорикс является пневмококковой вакциной, в которой полисахаридные антигены *Streptococcus pneumoniae* конъюгированы белком-носителем D-протеином, который является поверхностным антигеном нетипируемых *Haemophilus influenzae*. Вакцина содержит 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F).

### Эпидемиологические данные

Десять серотипов пневмококков, входящих в состав этой вакцины, представляют собой основные серотипы, вызывающие заболевание в Европе, и покрывают примерно 56–90 % случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) у детей младше 5 лет. В данной возрастной группе серотипы 1, 5 и 7F являются причиной 3,3–24,1 % случаев ИПИ в зависимости от страны и изучаемого периода времени.

Пневмония различной этиологии является лидирующей причиной детской заболеваемости и смертности по всему миру. В проспективных исследованиях было установлено, что *Streptococcus pneumoniae* является причиной пневмонии в 30–50 % случаев.

Острый средний отит (ОСО) является распространенным детским заболеванием различной этиологии. Бактерии в 60–70 % случаев могут являться причиной ОСО. *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемая *Haemophilus influenzae* (NTHi) являются самыми частыми причинами ОСО во всем мире.

Эффективность вакцины Синфлорикс была подтверждена в контролируемых условиях и в реальной практике по данным клинических исследований при применении у детей в возрасте от 3 месяцев до 21 месяца. Благодаря вакцинации снижались: частота развития инвазивной инфекции, частота диагностированной в стационаре пневмонии, частота носительства в носоглотке пневмококков и частота диагностированных врачом случаев острого среднего отита (ОСО).

Частота развития инвазивной пневмококковой инфекции (включая сепсис, менингит, бактериемическую пневмонию и бактериемию) снижалась у детей, включенных в

исследование в возрасте младше 7 месяцев даже при получении хотя бы одной дозы вакцины Синфлорикс по схеме 2+1 или 3+1.

#### *Эффективность в реальной практике после туровой иммунизации*

Из 15447 детей когорты туровой вакцинации не было выявлено подтвержденных посевом случаев ИПИ в группах Синфлорикс.

#### ***Пневмония***

Эффективность вакцины Синфлорикс в отношении пневмонии была оценена по снижению заболеваемости и составила 29,3 % в контролируемых условиях. По результатам исследования COMPAS эффективность в реальных условиях составила 100 % (95 % ДИ: 41,9; 100) в отношении бактериемической пневмококковой пневмонии или эмпиемы, обусловленных вакцинными серотипами.

#### ***Острый средний отит (ОСО)***

Эффективность вакцины Синфлорикс в отношении острого среднего отита, вызванного пневмококками, была достоверно показана как в контролируемых условиях, так и в реальной практике при применении схемы 3+1 или схемы 2+1.

#### ***Влияние на носительство в носоглотке (ННГ)***

Влияние вакцины Синфлорикс на носительство в носоглотке было изучено в 2 двойных слепых рандомизированных исследованиях с неактивным контролем: в обоих исследованиях вакцина Синфлорикс приводила к снижению частоты носительства вакцинных серотипов с кажущимся увеличением частоты носительства невакцинных (исключая связанные с вакцинными) серотипов, наблюдавшимся после ревакцинации. При рассмотрении в совокупности была отмечена тенденция к снижению общего носительства пневмококков.

В обоих исследованиях было отмечено значимое снижение частоты носительства отдельных серотипов, 6В и 19F. В гнездовом финском исследовании было также отмечено значимое снижение носительства отдельных серотипов, 14, 23F и, при 3 дозовой схеме первичной вакцинации, перекрестно реагирующего серотипа 19А.

В клиническом исследовании была проведена оценка ННГ у ВИЧ положительных детей: воздействие или инфекция ВИЧ не влияли на действие вакцины Синфлорикс на носительство пневмококков до возраста 24–27 месяцев, т.е. в течение периода до 15 месяцев после ревакцинации.

#### ***Эффективность в реальной практике по данным пострегистра-ционного наблюдения***

В Бразилии вакцина Синфлорикс была введена в национальную программу иммунизации (НПИ) с использованием схемы 3+1 у детей грудного возраста (в возрасте 2, 4, 6 месяцев и ревакцинирующая доза в 12 месяцев) и туровой вакцинации у детей в возрасте младше 2 лет. На основании почти 3-летнего периода наблюдения после внедрения вакцины Синфлорикс в исследовании по типу подобранных пар случай-контроль было отмечено значимое уменьшение случаев ИПИ, подтвержденных посевом или ПЦР и обусловленных любым вакцинным серотипом, и ИПИ, обусловленной отдельными серотипами 6В, 14 и 19А.

В Финляндии вакцина Синфлорикс была внедрена в НПИ с использованием схемы вакцинации 2+1 у детей грудного возраста (в возрасте 3, 5 месяцев и ревакцинирующая доза в 12 месяцев) и без проведения туровой кампании. Сравнение данных до и после внедрения в НПИ свидетельствует о значимом уменьшении частоты встречаемости

любой, подтвержденной посевом ИПИ, ИПИ, вызванной любым вакцинным серотипом, и ИПИ, вызванной серотипом 19А.

### ***Данные по иммуногенности***

*Не меньшая иммунологическая эффективность по сравнению с 7-валентной вакциной Превенар*

Дорегистрационная оценка потенциальной эффективности в отношении ИПИ была основана на сравнении иммунных ответов на семь серотипов, входящих в состав как вакцины Синфлорикс, так и другой конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции, защитная эффективность которой была оценена раньше (т.е., 7-валентной вакцины Превенар), согласно рекомендациям ВОЗ. Также были определены иммунные ответы на три дополнительных серотипа, входящих в состав вакцины Синфлорикс.

В прямом сравнительном исследовании с 7-валентной вакциной Превенар был продемонстрирован не меньший иммунный ответ на вакцину Синфлорикс, определенный методом ИФА, по всем серотипам, за исключением 6В и 23F.

Было также продемонстрировано, что вакцина Синфлорикс индуцирует иммунный ответ в отношении перекрестно реагирующего серотипа 19А у вакцинированных, достигающий титра ОФА  $\geq 8$  через один месяц после введения ревакцинирующей дозы. Введение четвертой дозы (ревакцинирующей) на втором году жизни ребенка приводило к анамнестическому ответу в виде образования антител, определенному в анализах ИФА и ОФА, к вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19А, демонстрируя индукцию иммунной памяти после 3-дозового курса первичной вакцинации.

### ***Дополнительные данные по иммуногенности***

*Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев*

В клинических исследованиях была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс после 3-дозового курса первичной вакцинации, проведенного в соответствии с различными схемами (включая в возрасте 6–10–14 недель, 2–3-4, 3–4-5 или 2–4-6 месяцев), и после введения четвертой (ревакцинирующей) дозы не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации, и в возрасте от 9 месяцев и старше. Были получены сравнимые ответы на вакцину при применении различных схем, хотя были отмечены несколько более высокие иммунные ответы при применении схемы 2–4-6 месяцев.

Что касается перекрестно реагирующего серотипа 19А, сходные СГК антител, определенные методом ИФА, наблюдались после первичной вакцинации и после ревакцинации при использовании 2-дозовой схемы и 3-дозовой схемы.

В целом, при применении обеих схем (2-дозовой или 3-дозовой) был отмечен ответ на ревакцинацию по каждому вакцинному серотипу, свидетельствующий об иммунологическом примировании.

Клинические последствия более низких иммунных ответов после первичной вакцинации и ревакцинации, отмеченные после 2-дозовой схемы первичной вакцинации, неизвестны.

Для перекрестно реагирующего серотипа 19А, у одинакового процента участников исследования было достигнуто пороговое значение концентрации антител и титры ОФА  $\geq 8$ , также после первичной вакцинации в обеих группах были отмечены одинаковые СГК антител и ОФА СГТ.

## *Иммунная память*

Во время наблюдения в исследовании, проведенном в Европе, с оценкой 2-дозовой и 3-дозовой схем первичной вакцинации была продемонстрирована персистенция антител у детей в возрасте 36–46 месяцев, получивших курс первичной вакцинации по 2-дозовой схеме с последующим введением ревакцинирующей дозы, при этом не менее 83,7 % детей оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19А. Среди детей, получивших курс первичной вакцинации по 3-дозовой схеме с последующим введением ревакцинирующей дозы, не менее 96,5 % оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и 86,4 % к перекрестно реагирующему серотипу 19А. После введения однократной дозы вакцины Синфлорикс на четвертом году жизни в качестве провокационной дозы кратное увеличение СГК антител, определенных методом ИФА, и ОФА СГТ до и после вакцинации было одинаковым у первично вакцинированных по 2-дозовой и 3-дозовой схеме. Эти результаты свидетельствуют об иммунологической памяти у первично вакцинированных лиц ко всем вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19А.

### Невакцинированные дети в возрасте 7 месяцев и старше

Иммунные ответы, вызванные вакциной Синфлорикс у ранее невакцинированных детей более старшего возраста, были оценены в трех клинических исследованиях.

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

- Дети в возрасте 7–11 месяцев получили 2 дозы вакцины во время первичной вакцинации и ревакцинирующую дозу на втором году жизни. Иммунные ответы после ревакцинации в данной возрастной группе были, как правило, сходны с ответами, отмеченными после ревакцинации детей, первично вакцинированных 3 дозами вакцины в возрасте до 6 месяцев.
- У детей в возрасте 12–23 месяца иммунные ответы после введения двух доз вакцины были сравнимы с ответами после введения трех доз вакцины детям в возрасте младше 6 месяцев, за исключением вакцинных серотипов 18С и 19F, а также серотипа 19А, ответы к которым были выше у детей в возрасте 12–23 месяца.
- У детей в возрасте 2–5 лет, которые получили 1 дозу, СГК антител, определенные методом ИФА, были одинаковыми по 6 вакцинным серотипам, а также по серотипу 19А, по сравнению с концентрациями, достигнутыми после проведения 3-дозовой вакцинации у детей в возрасте младше 6 месяцев, но более низкими по 4 вакцинным серотипам (серотипы 1, 5, 14 и 23F). ОФА СГТ были одинаковыми или выше после введения однократной дозы, чем после проведения 3-дозового курса первичной вакцинации у детей в возрасте младше 6 месяцев, за исключением показателей по серотипу 5.

Во втором клиническом исследовании введение однократной дозы через четыре месяца после введения двух туровых доз в возрасте 12–20 месяцев приводило к выраженному увеличению определенных методом ИФА СГК антител и определенных в анализе ОФА СГТ (при сравнении ответов до и после введения последней дозы), что указывает на то, что две туровые дозы обеспечивают адекватное примирование.

В третьем клиническом исследовании было показано, что введение 2 доз с 2-месячным интервалом, начиная с возраста 36–46 месяцев, приводит к более высоким СГК ИФА и

ОФА СГТ по сравнению с соответствующими показателями для каждого вакцинного серотипа и перекрестно реагирующего серотипа 19А, отмеченными через один месяц после завершения 3-дозовой первичной вакцинации. Доля лиц с определенной методом ИФА концентрацией антител  $\geq 0,20$  мкг/мл или с титром ОФА  $\geq 8$  для каждого вакцинного серотипа была сравнимой или более высокой в группе туровой вакцинации по сравнению с группой детей грудного возраста, первично вакцинированных по 3-дозовой схеме.

Исследований долгосрочной персистенции антител после проведения первичной вакцинации и ревакцинации детей грудного возраста или после 2-дозовой первичной вакцинации детей более старшего возраста не проводили.

В клиническом исследовании было продемонстрировано, что вакцину Синфлорикс можно безопасно вводить в качестве ревакцинирующей дозы детям второго года жизни, которые во время первичной вакцинации получили 3 дозы 7-валентной вакцины Превенар. В этом исследовании было показано, что иммунные ответы на 7 общих серотипов сопоставимы с таковыми, отмеченными при ревакцинации 7-валентной вакциной Превенар. Однако у детей, получивших 7-валентную вакцину Превенар во время первичной вакцинации, не развивается первичный иммунный ответ в отношении дополнительных серотипов, входящих в состав вакцины Синфлорикс (1, 5, 7F). Поэтому степень и продолжительность защиты в отношении инвазивной пневмококковой инфекции и среднего отита, обусловленных этими тремя серотипами, у детей в этой возрастной группе после введения однократной дозы вакцины Синфлорикс прогнозировать невозможно.

#### **Данные по иммуногенности у недоношенных детей**

Иммуногенность вакцины Синфлорикс у глубоко недоношенных (рожденных на 27–30 неделе беременности) (N = 42), недоношенных (рожденных на 31–36 неделе) (N = 82) и полностью доношенных (рожденных на сроке > 36 недель беременности) (N = 132) детей грудного возраста была оценена после 3-дозового курса первичной вакцинации в возрасте 2, 4, 6 месяцев. Иммуногенность после введения четвертой дозы (ревакцинирующей) в возрасте 15–18 месяцев была оценена у 44 глубоко недоношенных, 69 недоношенных и 127 полностью доношенных детей грудного возраста.

Через один месяц после первичной вакцинации (т.е., после введения третьей дозы) для каждого вакцинного серотипа не менее чем у 92,7 % детей была достигнута определенная методом ИФА концентрация антител  $\geq 0,20$  мкг/мл, и не менее чем у 81,7 % детей были достигнуты титры ОФА  $\geq 8$ , за исключением серотипа 1 (титр ОФА  $\geq 8$  был достигнут у не менее чем 58,8 % детей). Аналогичные СГК антител и ОФА СГТ антител были отмечены у всех детей грудного возраста, за исключением более низких СГК антител к серотипам 4, 5, 9V и перекрестно реагирующему серотипу 19А у глубоко недоношенных детей и к серотипу 9V у недоношенных детей, а также более низких ОФА СГТ антител к серотипу 5 у глубоко недоношенных детей. Клиническая значимость этих отличий неизвестна.

Через один месяц после ревакцинации было отмечено увеличение определенных методом ИФА СГК антител и определенных в анализе ОФА СГТ антител к каждому вакцинному серотипу и перекрестно реагирующему серотипу 19А, что свидетельствует об иммунологической памяти. Аналогичные СГК антител и ОФА СГТ антител были отмечены у всех детей, за исключением более низких ОФА СГТ к серотипу 5 у глубоко недоношенных детей. В целом, для каждого вакцинного серотипа как минимум у

97,6 % детей была достигнута определенная методом ИФА концентрация антител  $\geq 0,20$  мкг/мл и как минимум у 91,9 % детей был достигнут титр ОФА  $\geq 8$ .

### ***Иммуногенность в особых группах пациентов***

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

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, иммуногенность вакцины Синфлорикс при применении в виде 3-дозового курса первичной вакцинации (в возрасте 6, 10 и 14 недель) и затем ревакцинации (в возрасте 9–10 месяцев) была оценена у 70 ВИЧ-положительных (ВИЧ+/-) детей, 91 ВИЧ-отрицательного ребенка, рожденного ВИЧ-положительной матерью (ВИЧ+/-), и 93 ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-отрицательной матерью (ВИЧ-/-). В исследование были включены только ВИЧ+/- дети со стадией 1 (бессимптомное заболевание) или 2 (симптомы легкой степени) ВИЧ-инфекции, согласно классификации ВОЗ.

Для большинства вакцинных серотипов сравнение между группами не свидетельствовало о каких-либо различиях в иммунном ответе после первичной вакцинации между группами ВИЧ+/- и ВИЧ-/- или группами ВИЧ+/- и ВИЧ-/-, за исключением отмеченной тенденции к более низкому проценту детей, у которых были достигнуты титры ОФА антител  $\geq 8$ , и к более низким ОФА СГТ в группе ВИЧ+/. Клиническая значимость этого пониженного ОФА ответа после первичной вакцинации неизвестна. Для перекрестно реагирующего серотипа 19А, результаты не свидетельствовали о каких-либо различиях по СГК антител, определенных методом ИФА, или по ОФА СГТ между группами.

Ревакцинирующая доза вакцины Синфлорикс у ВИЧ+/- и ВИЧ+/- детей грудного возраста индуцировала стойкое увеличение СГК антител, определенных методом ИФА, и ОФА СГТ к каждому вакцинному серотипу и серотипу 19А, что указывает на иммунологическое примирение. В отношении большинства вакцинных серотипов и серотипа 19А при сравнении между группами не было отмечено каких-либо различий между группами ВИЧ+/- и ВИЧ-/- или ВИЧ+/- и ВИЧ-/- в СГК антител, определенных методом ИФА, и ОФА СГТ после ревакцинации.

Результаты по протеину D свидетельствовали о сопоставимом иммунном ответе после первичной вакцинации и после ревакцинации в группах.

В каждой группе была отмечена персистенция иммунного ответа в возрасте 24–27 месяцев, т.е. до 15 месяцев после ревакцинации.

### **Дети с серповидно-клеточной анемией**

В клиническом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо, была проведена оценка и сравнение иммуногенности вакцины Синфлорикс, введенной 146 детям с СКА (гемоглобин SS, гемоглобин SC или  $\beta$ -талассемия) и 143 соответствующим по возрасту детям без СКА. Из детей с СКА 48 детей в возрасте  $< 6$  месяцев получили первичную вакцинацию в 8, 12 и 16 недель, затем ревакцинацию в 9–10 месяцев, у 50 детей в возрасте 7–11 месяцев и у 48 детей в возрасте 12–23 месяца была начата туровая вакцинация в соответствии с их возрастом. СКА не влияла на иммунный ответ на вакцину Синфлорикс (на каждый вакцинный серотип и серотип 19А, а также на протеин D).

### **Дети с нарушением функции селезенки**

Иммуногенность и безопасность вакцины Синфлорикс оценивались у ограниченного количества привитых и непривитых лиц с врожденным или приобретенным

отсутствием селезенки, нарушением функции селезенки или дефицитом комплемента: 6 детей в возрасте 2–5 лет и 40 детей в возрасте 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.

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

Иммуногенность вакцины Синфлорикс, содержащей 2-ФЭ (выпускается во флаконе, содержащем 4 дозы), оценивалась у здоровых детей грудного возраста, вакцинированных в возрасте 6, 10 и 18 недель, и сравнивалась с иммуногенностью у детей, вакцинированных Синфлорикс, не содержащей консерванта (в каждую группу было включено 160 участников).

Иммунные ответы сравнивали с использованием критериев не меньшей эффективности в виде соотношения СГК антител (СГК в группе участников, получавших вакцину Синфлорикс без 2-ФЭ, к СГК в группе участников, получавших вакцину Синфлорикс с 2-ФЭ) для каждого из 10 вакцинных серотипов и для перекрестно реагирующего серотипа 19А.

Была продемонстрирована не меньшая эффективность, поскольку верхний предел двухстороннего 95 % ДИ для соотношений СГК антител составлял менее 2 для каждого из 10 вакцинных серотипов и для серотипа 19А. Кроме того, в обеих группах ОФА СГТ находились в одинаковых диапазонах.

### **Показания к применению**

Активная иммунизация для профилактики инвазивной инфекции, пневмонии и острого среднего отита, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет.

Решение о применении вакцины Синфлорикс должно быть принято на основе официальных рекомендаций с учетом влияния пневмококковой инфекции на различные возрастные группы, а также вариабельности эпидемиологии в различных географических областях.

### **Способ применения и дозы**

#### Режим дозирования

Схемы иммунизации вакциной Синфлорикс должны быть основаны на официальных рекомендациях.

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

##### Трехдозовая первичная вакцинация

Рекомендуемый курс иммунизации для обеспечения оптимальной защиты 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. Первую дозу можно вводить уже в возрасте 6 недель. Ревакцинирующую (четвертую) дозу рекомендуется вводить не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичного курса вакцинации; она может быть введена в возрасте от 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте 12–15 месяцев) (см. разделы 4.4 и 5.1).



### 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 уже в возрасте 6 недель, вторую дозу вводят спустя 2 месяца. Ревакцинирующую (третью) дозу рекомендуется вводить не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации; она может быть введена в возрасте от 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте 12–15 месяцев (см. раздел 5.1).

### Недоношенные дети (рожденные на 27–36 неделе беременности)

У недоношенных детей, рожденных не ранее 27 недели беременности, рекомендуемый 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 (четвертую) дозу рекомендуется вводить не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации (см. разделы 4.4 и 5.1).

### Невакцинированные дети в возрасте $\geq 7$ месяцев

- дети в возрасте 7–11 месяцев: Курс первичной вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 1 месяца между введением доз. Ревакцинирующую (третью) дозу рекомендовано вводить на втором году жизни с интервалом не менее 2 месяцев от завершения курса первичной вакцинации.
- 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.

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

### *Особые группы пациентов*

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

### *Дети*

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

### Способ применения

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

### *Инструкции по использованию*

## Предварительно заполненные шприцы

При хранении предварительно заполненного шприца может появиться мелкодисперсный осадок белого цвета с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Это не является признаком нарушения качества вакцины.

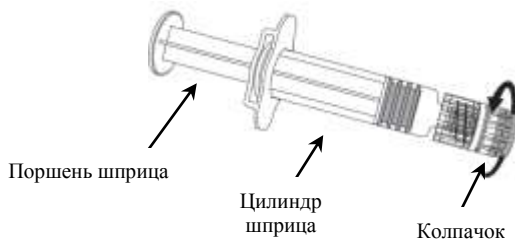
Перед введением содержимое предварительно заполненного шприца следует оценить визуально до и после встряхивания на предмет наличия любых инородных частиц и/или признаков нарушения физических свойств вакцины. В случае выявления любых нарушений данную упаковку вакцины следует утилизировать.

Перед применением вакцину следует нагреть до комнатной температуры.

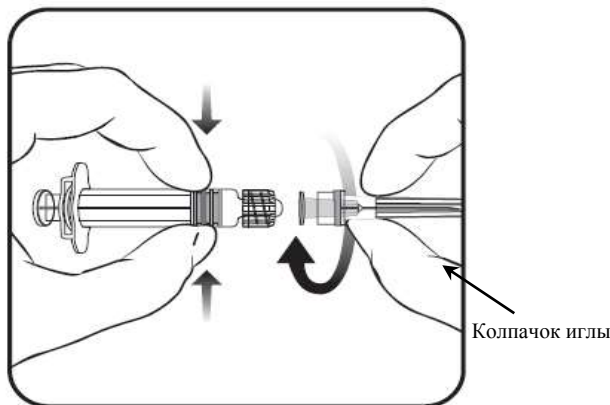
Перед применением вакцину необходимо хорошо встряхнуть.

## Инструкции по применению вакцины

1. Держа **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.



3. Снимите защитный колпачок с иглы (существует вероятность, что он закреплен на игле несколько туго).

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

## **Побочные действия**

Нежелательные реакции (во всех возрастных группах), которые были сочтены по крайней мере возможно связанными с вакцинацией, были классифицированы по частоте.

Частоту встречаемости регистрировали следующим образом:

Очень часто: ( $\geq 1/10$ )

Часто: ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ )

Нечасто: ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ )

Редко: ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ )

Очень редко: ( $< 1/10000$ )

### *Очень часто*

- боль, покраснение, припухлость в месте инъекции, лихорадка с температурой тела  $\geq 38^\circ\text{C}$  при ректальном измерении (возраст  $< 2$  лет)

- потеря аппетита

- раздражительность

- сонливость

### *Часто*

- лихорадка с повышением температуры тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  при ректальном измерении (возраст от 2 до 5 лет)
- реакции в месте инъекции, такие как уплотнение в месте инъекции, лихорадка с повышением температуры тела  $> 39^{\circ}\text{C}$  при ректальном измерении (возраст  $< 2$  лет)

### *Нечасто*

- необычный плач
- апноэ у глубоко недоношенных детей (рожденных на 28 неделе беременности или раньше)
- диарея, рвота
- сыпь
- реакции в месте инъекции, такие как гематома, кровоизлияние, узел в месте инъекции
- тошнота (возраст от 2 до 5 лет)
- головная боль (возраст от 2 до 5 лет)
- реакции в месте инъекции, такие как зуд, лихорадка  $> 40^{\circ}\text{C}$  при ректальном измерении (возраст  $< 2$  лет), лихорадка  $> 39^{\circ}\text{C}$  при ректальном измерении (возраст от 2 до 5 лет), диффузная припухлость конечности, в которую введена вакцина, иногда с поражением прилежащего сустава

### *Редко*

- аллергические реакции (такие как аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема)
- судороги (включая фебрильные судороги)
- крапивница
- гипотоническо-гипореспонсивный синдром

### *Очень редко*

- анафилаксия
- ангионевротический отек
- болезнь Кавасаки

### ***Особые группы пациентов***

Безопасность вакцины Синфлорикс была оценена у 83 ВИЧ-положительных (ВИЧ+/+) детей грудного возраста (с бессимптомной инфекцией или с симптомами легкой степени, согласно классификации ВОЗ), у 101 ВИЧ-отрицательного ребенка, рожденного ВИЧ-положительной матерью (ВИЧ+/-), и у 50 детей с серповидно-клеточной анемией (СКА), получающих первичную вакцинацию. Из них, 76, 96 и 49 детей соответственно получили ревакцинирующую дозу. Безопасность вакцины Синфлорикс была также оценена у 50 детей с СКА, у которых вакцинация была начата в возрасте 7–11 месяцев (все они получили ревакцинацию), и у 50 детей с СКА, у которых вакцинация была начата в возрасте 12–23 месяцев. Результаты свидетельствуют о сопоставимом профиле реактогенности и безопасности вакцины Синфлорикс в этих группах высокого риска и у здоровых детей.

### ***Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях***

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза/риск при применении лекарственного препарата. Просьба к

медицинским работникам сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях с помощью национальных систем сообщения о нежелательных реакциях.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующим веществам или какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в составе, или какому-либо из белков-носителей.

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

## **Лекарственные взаимодействия**

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

#### Применение с другими вакцинами

Вакцину Синфлорикс можно вводить одновременно с любыми из следующих 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); инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита (ИПВ); вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб); вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (цельноклеточная) (АцКДС); вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК), вакцина для профилактики ветряной оспы (ВО), конъюгированная вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогруппы С (конъюгаты CRM<sub>197</sub> 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), оральная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции. Разные инъекционные вакцины всегда следует вводить в разные места 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, по которому в исследованиях были получены противоречивые результаты (диапазон серопротекции от 78 % до 100 %). Кроме того, при одновременном введении вакцины для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат ТТ), и ревакцинирующей дозы вакцины Синфлорикс во время второго года жизни ребенка, первично привитого 3 дозами вакцины Синфлорикс, для одного серотипа пневмококка (18С) была отмечена более низкая среднегеометрическая концентрация антител (СГК) и среднегеометрический титр, определенный в анализе опсонофагоцитирующей активности (ОФА СГТ). Не было отмечено влияния совместного введения на другие девять серотипов пневмококков. Было отмечено усиление иммунного ответа на Хиб-ТТ конъюгат, антигены возбудителей дифтерии и столбняка. Клиническая значимость этих результатов неизвестна

## Применение с системными иммуносупрессивными препаратами

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

## Применение с профилактическим применением жаропонижающих препаратов

См. раздел Особые указания.

## **Несовместимость**

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

## **Особые указания**

### ***Краткий обзор профиля безопасности***

Оценка безопасности вакцины Синфлорикс была основана на клинических исследованиях, в которых было введено 63905 доз вакцины Синфлорикс 22429 здоровым детям и 137 недоношенным детям в качестве курса первичной вакцинации. Кроме того, 19466 детей и 116 недоношенных детей получили ревакцинирующую дозу вакцины Синфлорикс на втором году жизни. Безопасность также была оценена у 435 ранее невакцинированных детей в возрасте 2–5 лет, из которых 285 человек получили 2 дозы вакцины Синфлорикс.

Во всех исследованиях вакцину Синфлорикс вводили одновременно с рекомендуемыми детскими вакцинами.

У детей грудного возраста наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями, отмечаемыми после первичной вакцинации, были покраснение в месте инъекции и раздражительность, которые развивались после введения примерно 41 % и 55 % всех доз соответственно. После ревакцинации наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были боль в месте инъекции и раздражительность, которые развивались после введения примерно 51 % и 53 % доз соответственно. Большинство из этих реакций были легкой или умеренной степени тяжести и длились недолго.

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

Местная реактогенность во время курса первичной вакцинации была одинаковой у детей в возрасте младше 12 месяцев и детей старше 12 месяцев, за исключением боли в месте инъекции, частота развития которой увеличивалась с увеличением возраста: боль была отмечена более чем у 39 % детей в возрасте младше 12 месяцев и более чем у 58 % детей в возрасте старше 12 месяцев.

После ревакцинации у детей старше 12 месяцев с большей вероятностью развиваются реакции в месте инъекции по сравнению с частотой их развития у детей грудного возраста во время курса первичной вакцинации Синфлорикс.

После туровой вакцинации детей в возрасте 12–23 месяца частота развития крапивницы была выше (нечасто) по сравнению с частотой, отмеченной у детей грудного возраста во время первичной вакцинации и ревакцинации.

Реактогенность была выше у детей, одновременно получавших цельноклеточную вакцину для профилактики коклюша. В клиническом исследовании дети получили вакцину Синфлорикс (N = 603) или 7-валентную вакцину Превенар (N = 203) одновременно с вакциной, содержащей АцКДС компонент. После курса первичной

вакцинации лихорадка  $\geq 38$  °C и  $> 39$  °C была отмечена соответственно у 86,1 % и 14,7 % детей, получивших вакцину Синфлорикс, и у 82,9 % и 11,6 % детей, вакцинированных 7-валентной вакциной Превенар.

В сравнительных клинических исследованиях частота развития местных и общих нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 4 дней после введения каждой дозы вакцины, была в том же диапазоне, что и при вакцинации 7-валентной вакциной Превенар.

Как и в случае использования всех инъекционных вакцин, всегда следует иметь возможность лечения и наблюдения на случай развития редких анафилактических реакций после введения вакцины.

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

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

У детей, начиная с 2-летнего возраста, после или даже перед любой вакцинацией может развиваться обморок (потеря сознания) как психогенная реакция на инъекцию. Важно, чтобы место проведения процедуры позволяло избежать возможных повреждений при падении в обморок.

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.

Также следует соблюдать официальные рекомендации по иммунизации для профилактики дифтерии, столбняка и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b.

Доказательств того, что вакцина Синфлорикс обеспечивает защиту в отношении серотипов пневмококков, не входящих в состав вакцины, за исключением перекрестно реагирующего серотипа 19A (см. раздел 5.1), или в отношении нетипируемой *Haemophilus influenzae*, недостаточно. Вакцина Синфлорикс не обеспечивает защиту от других микроорганизмов.

Как любая вакцина, Синфлорикс может не обеспечить защиту всех вакцинированных лиц от инвазивной пневмококковой инфекции, пневмонии или среднего отита, вызванных вакцинными серотипами и перекрестно реагирующим серотипом 19A. Кроме того, поскольку средний отит и пневмонию вызывают многие микроорганизмы, отличные от серотипов *Streptococcus pneumoniae*, представленных в вакцине, ожидается, что общая защита от этих заболеваний будет ограничена и будет существенно ниже, чем защита от инвазивной инфекции, вызванной вакцинными серотипами и серотипом 19A (см. раздел 5.1).

В клинических исследованиях вакцина Синфлорикс вызывала иммунный ответ ко всем десяти серотипам, включенным в состав вакцины, но степень выраженности ответа была разной. Функциональный иммунный ответ на серотипы 1 и 5 был менее выраженным, чем ответ на все остальные вакцинные серотипы. Неизвестно, приведет ли такой более низкий функциональный иммунный ответ на серотипы 1 и 5 к более

низкой защитной эффективности в отношении инвазивной инфекции, пневмонии или среднего отита, вызванных этими серотипами (см. раздел 5.1).

Вакцина Синфлорикс показана для применения у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Дети должны получать вакцину Синфлорикс по схеме, которая соответствует их возрасту и времени начала курса вакцинации (см. раздел 4.2). Данные по иммуногенности и безопасности применения вакцины у детей старше 5 лет пока отсутствуют.

У детей с ослабленной иммунологической реактивностью вследствие применения иммуносупрессивной терапии, генетического дефекта, ВИЧ-инфекции, воздействия в пренатальном периоде антиретровирусной терапии и/или ВИЧ, или других причин может быть снижен иммунный ответ на вакцинацию.

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

Дети младше 2 лет должны получить соответствующий возрасту курс вакцинации Синфлорикс (см. раздел 4.2). Применение пневмококковой конъюгированной вакцины не заменяет применение 23-валентных пневмококковых полисахаридных вакцин у детей в возрасте 2 лет и старше с состояниями (такими как серповидно-клеточная анемия, аспления, ВИЧ-инфекция, хроническое заболевание или с другими состояниями, ослабляющими иммунную систему), повышающими риск инвазивного заболевания, вызванного *Streptococcus pneumoniae*. При наличии рекомендаций дети из группы риска в возрасте 24 месяцев и старше, уже получившие первичную вакцинацию Синфлорикс, должны получить вакцинацию 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной. Интервал между введением конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции (Синфлорикс) и 23-валентной полисахаридной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции должен составлять не менее 8 недель. Отсутствуют данные, которые указывают на то, что введение полисахаридной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции детям, первично привитым вакциной Синфлорикс, может привести к развитию пониженного ответа на введение последующих доз полисахаридной или конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции.

Профилактическое применение жаропонижающих препаратов перед или сразу после введения вакцины может снизить частоту и выраженность фебрильных реакций после вакцинации. Клинические данные, полученные при применении парацетамола и ибупрофена, позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить частоту развития лихорадки, в то время как при профилактическом применении ибупрофена был продемонстрирован ограниченный эффект в отношении снижения частоты развития лихорадки. Клинические данные позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить иммунный ответ на вакцину Синфлорикс. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна.

Профилактическое применение жаропонижающих препаратов рекомендовано:

- у всех детей, получающих вакцину Синфлорикс одновременно с вакцинами, содержащими цельноклеточный коклюшный компонент, из-за более высокой частоты развития фебрильных реакций (см. раздел 4.8).
- у детей с эпилепсией или фебрильными судорогами в анамнезе.

Применение жаропонижающих препаратов следует начинать в соответствии с местными рекомендациями по лечению.

#### *Беременность, период грудного вскармливания и фертильность*

Вакцина Синфлорикс не предназначена для применения у взрослых. Данные по применению вакцины у человека во время беременности или периода грудного вскармливания и данные исследований репродуктивной функции у животных отсутствуют.

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

Не применимо.

#### **Передозировка**

Случаев передозировки зарегистрировано не было.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза.

По 0.5 мл (1 доза) суспензии помещают в предварительно наполненный шприц из нейтрального стекла типа I. По 1 шприцу вместе с 1 иглой или без иглы или 10 шприцев вместе с 10 иглами или без игл помещают в пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 10 пластиковых контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать.

#### **Срок хранения**

4 года

#### **Условия отпуска**

По рецепту

Только для специализированных учреждений.

#### **Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

#### **Упаковщик**

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue Fleming 20, B-1330 Wavre, Belgium)

#### **Владелец регистрационного удостоверения**



ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

*Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK*

***Наименования, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г. Алматы, проспект Нурсултана Назарбаева, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте  
[www.dari.kz](http://www.dari.kz)*