МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001412-200519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## СИНФЛОРИКС / SYNFLORIX®

**(Вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой Haemophilus influenzae, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная)**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Синфлорикс (Вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой Haemophilus influenzae, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная) / Synflorix®.

**Группировочное наименование:** вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.

**Лекарственная форма:** суспензия для внутримышечного введения.

## СОСТАВ

1 доза (0,5 мл) содержит:

| ***Наименование компонентов*** | ***Количество*** |
|---|---|
| ***Действующие вещества*** | |
| *Полисахариды Streptococcus pneumoniae, конъюгированные с белками-носителями:* | |
| Полисахарид серотипа 1 | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 4 | 3 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 5 | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 6B | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 7F | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 9V | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 14 | 1 мкг / PD |
| Полисахарид серотипа 18C | 3 мкг / TT |
| Полисахарид серотипа 19F | 3 мкг / DT |

| | |
|---|---|
| Полисахарид серотипа 23F | 1 мкг / PD |
| *Белки-носители (общее количество):* | |
| PD: D-протеин *Haemophilus influenzae* | 9–16 мкг* |
| TT: анатоксин столбнячный | 5–10 мкг* |
| DT: анатоксин дифтерийный | 3–6 мкг* |
| ***Вспомогательные вещества*** | |
| Алюминия фосфат (в пересчете на алюминий) | 0,5 мг |
| Натрия хлорид | ~ 4,4 мг |
| Вода для инъекций | до 0,5 мл |

* состав препарата основан на содержании полисахаридов, а индивидуальное содержание белка-носителя зависит от отношения «полисахарид / белок».

## ОПИСАНИЕ

Суспензия белого цвета, разделяющаяся при отстаивании на два слоя: бесцветную надосадочную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании без хлопьев и конгломератов.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Синфлорикс (Вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой Haemophilus influenzae, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная) (далее – Синфлорикс) является конъюгированной вакциной, содержащей полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 10 серотипов, конъюгированные с белками-носителями и адсорбированные на алюминия фосфате. Основной белок-носитель — D-протеин — является поверхностным белком нетипируемой *Haemophilus influenzae*. Другие белки-носители — столбнячный и дифтерийный анатоксины.

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

МИБП-вакцина.

**Код АТХ:** J07AL52.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

***Эпидемиологические данные***

Вакцина содержит антигены 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F), вызывающих наибольшее количество случаев инвазивной пневмококковой инфекции (50–96 %) у детей младше 5 лет в мире.

Пневмония различной этиологии является основной причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам, проведенным в проспективных исследованиях, 30–50 % случаев бактериальной пневмонии вызваны *Streptococcus pneumoniae*.

В мировой практике не менее 60–70 % клинических случаев острого среднего отита (ОСО) имеют бактериальную причину и чаще всего вызываются *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемой *Haemophilus influenzae.*

***Иммунологическая эффективность***

В клинических исследованиях вакцина Синфлорикс вызывала иммунный ответ ко всем 10 серотипам, входящим в состав вакцины, однако величина ответа варьировала в зависимости от серотипа. Функциональный иммунный ответ против серотипов 1 и 5 был несколько ниже по сравнению с остальными серотипами. Влияние данного явления на клиническую эффективность вакцины для профилактики заболеваний, вызванных именно этими серотипами, неизвестно.

Также было продемонстрировано, что вакцина Синфлорикс индуцирует иммунный ответ против серотипа *Streptococcus pneumoniae* 19A, не входящего в состав вакцины. Через один месяц после ревакцинации наблюдалось увеличение в 6,1 раз среднегеометрических концентраций (СГК) антител к этому серотипу и среднегеометрических титров (СГТ), определяемых методом оценки опсонофагоцитирующей активности (ОФА).

В рамках клинических исследований подтверждена высокая иммуногенность вакцины Синфлорикс при применении двудозовой и трехдозовой схем первичной иммунизации у детей до 2–х лет и 2–5 лет жизни.

***Иммунологическая память***

Во время периода наблюдения в исследовании по оценке иммунологической эффективности первичной иммунизации 2 и 3 дозами вакцины персистенция антител сохранялась у детей в возрасте 36–46 месяцев, получивших 2 дозы вакцины в рамках первичной иммунизации с последующей ревакцинацией. При этом не менее 83,7 % вакцинированных оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и серотипу 19A. Среди детей, получивших 3 дозы вакцины в рамках первичной иммунизации с последующей ревакцинацией, не менее 96,5 % вакцинированных оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и 86,4 % — к серотипу 19A.

При введении 1 дополнительной дозы вакцины Синфлорикс на четвертом году жизни детям, привитым 2 или 3 дозами вакцины с последующей ревакцинацией, наблюдалось одинаковое многократное увеличение СГК и СГТ антител ко всем вакцинным серотипам

и серотипу 19A, что подтверждает наличие анамнестического иммунного ответа. При применении обеих схем вакцинации также наблюдалось наличие анамнестического иммунного ответа на протеин D.

***Эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций***

Эффективность вакцины Синфлорикс для профилактики бактериологически подтвержденных случаев инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), вызванных серотипами пневмококков, входящими в состав вакцины, подтверждена в клинических исследованиях. Эффективность вакцины у детей в возрасте < 7 месяцев для профилактики бактериологически подтвержденных случаев ИПИ составила 100 % при вакцинации по схеме 3+1 и 91,8 % при вакцинации по схеме 2+1.

***Эффективность в профилактике пневмонии***

Эффективность вакцины Синфлорикс в профилактике предположительно бактериальной внебольничной пневмонии (ВБП) была показана в когорте, получавшей первичную иммунизацию с введением не менее 3 доз вакцины ($p \leq 0{,}002$). Предположительно бактериальная ВБП определялась как рентгенологически подтвержденный случай внебольничной пневмонии с альвеолярным уплотнением и/или плевральным выпотом или с неальвеолярной инфильтрацией при уровне С-реактивного белка ≥ 40 мг/л.

Эффективность вакцины в отношении предположительно бактериальной ВБП через 2 недели после введения третьей дозы вакцины составила 22 %.

Эффективность вакцины в отношении ВБП с альвеолярным уплотнением или плевральным выпотом составила 22,4 % в период наблюдения 48 месяцев с момента начала исследования.

Эффективность вакцины Синфлорикс в профилактике бактериемической пневмококковой пневмонии или эмпиемы, вызванных вакцинными серотипами пневмококка, составила 100 %.

Эффективность вакцины в снижении количества случаев пневмонии (установленных в соответствии с кодами МКБ-10 для пневмонии), диагностированной в стационаре, составила: 26,7 % при вакцинации по схеме 3+1; 29,3 % при вакцинации по схеме 2+1; 33,2 % при вакцинации детей в возрасте 7–11 месяцев; 22,4 % при вакцинации детей в возрасте 12–18 месяцев.

***Эффективность в профилактике острого среднего отита (ОСО)***

Введение вакцины Синфлорикс индуцирует иммунный ответ не только к серотипам *Streptococcus pneumoniae*, входящим в состав вакцины и родственным им, но и к

D-протеину, поверхностному антигену нетипируемой *Haemophilus influenzae*, одному из возбудителей ОСО, который входит в состав вакцины Синфлорикс как белок-носитель.

Эффективность вакцины Синфлорикс в профилактике ОСО подтверждена двумя клиническими исследованиями.

В первом клиническом исследовании с применением кандидатной вакцины, содержащей 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, входящих в состав вакцины Синфлорикс, и один дополнительный серотип, эффективность вакцины для профилактики ОСО составила: 33,6 % — в отношении клинически подтвержденного ОСО любой этиологии; 51,5 % — в отношении ОСО, вызванного любым серотипом пневмококка; 67,9 % — в отношении ОСО, вызванного серотипами *Streptococcus pneumoniae,* антигены которых входят в состав вакцины Синфлорикс; 65,5 % — в отношении ОСО, вызванного серотипами *Streptococcus pneumoniae*, родственными серотипам, входящим в состав вакцины Синфлорикс; 35,3 % — в отношении ОСО, вызванного нетипируемой *Haemophilus influenzae;* 35,6 % — в отношении ОСО, вызванного *Haemophilus influenzae* (включая нетипируемую *Haemophilus influenzae*).

Во втором исследовании с применением вакцины Синфлорикс эффективность вакцины в профилактике ОСО составила: 16,1 % — в отношении клинически подтвержденного ОСО любой этиологии; 56,1 % — в отношении ОСО, вызванного любым серотипом пневмококка; 67,1 % — в отношении ОСО, вызванного серотипами *Streptococcus pneumoniae,* антигены которых входят в состав вакцины Синфлорикс; 15 % — в отношении ОСО, вызванного *Haemophilus influenzae* (включая нетипируемую *Haemophilus influenzae*); 15 % — в отношении ОСО, вызванного только нетипируемой *Haemophilus influenzae.*

Отмечено отсутствие увеличения количества случаев острого отита среднего уха, вызванных невакцинными серотипами и/или серотипами, не родственными серотипам, входящим в состав вакцины, или другими бактериальными патогенами.

После завершения вакцинации кандидатной вакциной, содержащей 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, входящих в состав вакцины Синфлорикс, и один дополнительный серотип, частота рецидивирующего ОСО (≥ 3 обострений через 6 месяцев или ≥ 4 обострений через 12 месяцев) снижалась на 56 %, а количество эпизодов катетеризации слуховой трубы — на 60,3 %.

***Влияние на назначение антимикробной терапии***

В общей когорте вакцинированных детей при вакцинации препаратом Синфлорикс наблюдалось снижение количества назначений амоксициллина амбулаторно (наиболее

часто назначаемый антибиотик при ОСО) на 7,9 % при вакцинации по схеме 3+1 и на 7,5 % при вакцинации по схеме 2+1. В группах пациентов, получавших вакцину Синфлорикс, наблюдалась тенденция к снижению всех амбулаторных назначений антимикробной терапии и назначений препаратов антимикробной терапии, наиболее часто применяемых при отите среднего уха и респираторных инфекциях.

***Влияние на носительство в носоглотке***

Влияние вакцины Синфлорикс на носительство патогенных микроорганизмов в носоглотке было изучено в двух клинических исследованиях.

В данных исследованиях при применении вакцины Синфлорикс уменьшилось носительство микроорганизмов, входящих в состав вакцины, с явным увеличением носительства типов микроорганизмов, не входящих в состав вакцины (за исключением таковых, обладающих перекрестной реактивностью), наблюдаемым после ревакцинации. При рассмотрении результатов исследований в совокупности была выявлена тенденция к уменьшению общего носительства пневмококков. В обоих исследованиях наблюдалась значимая тенденция к уменьшению носительства отдельно взятых серотипов 6B и 19F. В одном из исследований также наблюдалось значимое уменьшение носительства отдельно взятых серотипов 14, 23F и, при применении 3–дозовой схемы первичной вакцинации, серотипа 19A, обладающего перекрестной реактивностью.

В клиническом исследовании, проведенном с целью оценки частоты носительства патогенных микроорганизмов в носоглотке у ВИЧ-положительных детей грудного возраста (N = 83) и ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, рожденных ВИЧ-положительной матерью (N = 101), наличие ВИЧ-инфекции не влияло на эффект, оказываемый вакциной Синфлорикс в отношении носительства пневмококков, при сравнении с эффектом у ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-отрицательной матерью (N = 100).

***Эпидемиологическая эффективность по данным пострегистрационного наблюдения***

Данные парного исследования случай-контроль, в котором использовали данные эпидемиологического надзора, накопленные в течение почти 3 лет с момента включения вакцины Синфлорикс в программу массовой иммунизации в Бразилии, показали значимое уменьшение количества случаев бактериологически или ПЦР подтвержденных ИПИ, а именно:

– ИПИ, вызванных любым вакцинным серотипом *Streptococcus pneumoniae*, на 83,8 % (анализ основан на данных о случаях бактериологически или ПЦР

подтвержденных ИПИ, вызванных серотипами 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F): инвазивной пневмонии или бактериемии на 81,3 %, менингита на 87,7%;

– ИПИ, вызванных серотипом 6B *Streptococcus pneumoniae*, на 82,8 %;

– ИПИ, вызванных серотипом 14 *Streptococcus pneumoniae*, на 87,7 %;

– ИПИ, вызванных серотипом 19A *Streptococcus pneumoniae*, на 82,2 %.

Сравнение данных о частоте встречаемости ИПИ у детей в возрасте ≤ 5 лет до и после начала массовой иммунизации (в течение первых 3 лет) против пневмококковых инфекций в Финляндии свидетельствует о значимом снижении заболеваемости ИПИ:

– относительный показатель заболеваемости для любой бактериологически подтвержденной ИПИ снизился на 80 %: до массовой иммунизации 62,9 случаев на 100 000 человеко-лет; после массовой иммунизации 12,9 случаев на 100 000 человеко-лет;

– относительный показатель заболеваемости для бактериологически подтвержденных ИПИ, вызванных любым вакцинным серотипом (анализ основан на данных о случаях бактериологически или ПЦР подтвержденных ИПИ, вызванных серотипами 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F *Streptococcus pneumoniae*), снизился на 92 %: до массовой иммунизации 49,1 случаев на 100 000 человеко-лет; после массовой иммунизации 4,2 случая на 100 000 человеко-лет;

– относительный показатель заболеваемости для ИПИ, вызванных серотипом 19A *Streptococcus pneumoniae*, снизился на 62 %: до массовой иммунизации 5,5 случаев на 100 000 человеко-лет; после массовой иммунизации 2,1 случая на 100 000 человеко-лет.

В Канаде вакцину Синфлорикс вводили грудным детям в рамках программы массовой иммунизации после 4,5 лет применения 7–валентной конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций. Согласно данным эпидемиологического надзора, накопленным в течение 1,5 лет с момента включения вакцины Синфлорикс в программу иммунизации в Канаде, при охвате вакцинацией 90 % детей наблюдалось уменьшение количества случаев ИПИ, вызванных вакцинными серотипами (в основном за счет серотипа 7F), без сопутствующего увеличения количества случаев ИПИ, вызванных серотипами, не входящими в состав вакцины. В целом, частота встречаемости ИПИ составила 35 на 100 000 человеко-лет при вакцинации Синфлорикс и 64 на 100 000 человеко-лет при вакцинации 7–валентной конъюгированной вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (p = 0,03).

***Иммуногенность у недоношенных детей***

Вакцина Синфлорикс продемонстрировала высокую иммуногенность при вакцинации недоношенных детей (27–36 недель гестации) 3 дозами по схеме 2–4–6 месяцев с ревакцинацией в возрасте 15–18 месяцев. В целом, у не менее чем 97,6 % детей достигалось пороговое значение концентраций антител (СГК ≥ 0,20 мкг/мл), измеренных методом ИФА, и у не менее чем 91,9 % детей титры опсонизирующих антител (СГТ) составили ≥ 8 по всем серотипам *Streptococcus pneumoniae,* входящим в состав вакцины.

***Иммуногенность в особых группах пациентов***

*ВИЧ-положительные дети грудного возраста (ВИЧ+/+) и ВИЧ-отрицательные дети грудного возраста, рожденные от ВИЧ-положительных матерей (ВИЧ+/-)*

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, оценивали иммуногенность вакцины Синфлорикс, вводимой в соответствии с 3-дозовой схемой первичной иммунизации (в возрасте 6, 10 и 14 недель) с последующим введением ревакцинирующей дозы (в возрасте от 9 до 10 месяцев) у 70 ВИЧ-положительных детей грудного возраста (ВИЧ+/+) (с бессимптомной или легкой формой заболевания), 91 ВИЧ-отрицательного ребенка грудного возраста, рожденного от ВИЧ-положительной матери (ВИЧ+/-), и у 93 ВИЧ-отрицательных детей грудного возраста, рожденных от ВИЧ-отрицательной матери (ВИЧ-/-).

Для большинства вакцинных серотипов сравнение групп не выявило различий иммунного ответа после курса первичной иммунизации между группами ВИЧ+/+ и ВИЧ-/- или между группами ВИЧ+/- и ВИЧ-/-, за исключением тенденции к меньшей доле участников, у которых наблюдалось достижение ОФА титра ≥ 8 и более низких СГТ ОФА в группе ВИЧ+/+. Клиническая значимость такого менее выраженного ответа по ОФА после курса первичной иммунизации неизвестна. Для серотипа 19A, обладающего перекрестной реактивностью, результаты не указывали на какие-либо различия по СГК антител, определенной методом ИФА, и СГТ ОФА между группами.

Ревакцинирующая доза вакцины Синфлорикс у ВИЧ+/+ и ВИЧ+/- детей вызывает устойчивое повышение СГК антител, определенной методом ИФА, и СГТ ОФА к каждому вакцинному серотипу и серотипу 19A, указывающее на формирование иммунного ответа. Для большинства вакцинных серотипов и серотипа 19A сравнение между группами не выявило каких-либо различий по СГК антител, определенной методом ИФА, и СГТ ОФА после введения ревакцинирующей дозы в группах ВИЧ+/+ и ВИЧ-/- или в группах ВИЧ+/- и ВИЧ-/-.

Результаты, полученные для D-протеина, указывают на сопоставимый уровень иммунного ответа после первичной иммунизации и ревакцинации между группами.

*Дети с серповидно-клеточной анемией (СКА)*

В клиническом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо, оценивали иммуногенность вакцины Синфлорикс после введения 146 детям с СКА (48 детей в возрасте младше 6 месяцев получили первичную вакцинацию в возрасте 8, 12 и 16 недель с последующей ревакцинацией в возрасте 9–10 месяцев, 50 детям в возрасте 7–11 месяцев и 48 детям в возрасте 12–23 месяцев был начат курс наверстывающей иммунизации в соответствии с возрастом) по сравнению со 143 детьми того же возраста без СКА. СКА не влияла на иммунный ответ на вакцину Синфлорикс для каждого вакцинного серотипа и серотипа 19A, а также для D-протеина.

*Дети с болезнями селезенки*

Иммуногенность и безопасность вакцины Синфлорикс оценивали в ограниченной группе пациентов с врожденной или приобретенной асплением, нарушением функции селезенки или дефицитом компонентов системы комплемента: 6 пациентов в возрасте 2–5 лет и 40 пациентов в возрасте 6–17 лет (вакцина Синфлорикс показана для применения у детей в возрасте до 5 лет). В данном исследовании подтверждена иммуногенность вакцины Синфлорикс, каких-либо новых проблем безопасности не выявлено.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Активная иммунизация детей в возрасте от 6 недель до 5 лет с целью профилактики заболеваний, включая сепсис, бактериемию, пневмонию (инвазивную и неинвазивную), менингит и острый средний отит, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 19A (родственный вакцинному серотипу, в отношении которого после вакцинации происходит выработка перекрестно реагирующих антител).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к любому компоненту вакцины.
- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Прививки проводятся через 2–4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу после нормализации температуры. При наличии слабовыраженных симптомов простуды не следует откладывать вакцинацию.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Препарат предназначен для детей. Поскольку вакцина Синфлорикс не предназначена для применения у взрослых, исследования по оценке применения вакцины во время беременности или в период кормления грудью не проводились.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

**Способ введения**

**Вакцину следует вводить только внутримышечно!**

Запрещено вводить вакцину внутрисосудисто или внутрикожно.

Данные о подкожном введении вакцины Синфлорикс отсутствуют.

Рекомендуемые места введения — верхненаружная поверхность средней части бедра у детей первого года жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 1 года.

При хранении вакцина разделяется на белый осадок и прозрачную надосадочную жидкость, что не является показателем ухудшения качества препарата.

До и после встряхивания шприца или флакона его содержимое необходимо проверить на содержание видимых посторонних частиц и/или на наличие отклонений во внешнем виде содержимого перед введением. При наличии видимых посторонних частиц и/или при наличии отклонений во внешнем виде содержимого вакцину не используют.

Перед применением вакцину следует хорошо встряхнуть.

Неиспользованный препарат и отходы от его использования должны быть уничтожены в соответствии с требованиями, принятыми в Российской Федерации.

**Схемы вакцинации**

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл.

Иммунизацию вакциной Синфлорикс проводят с учетом национального календаря профилактических прививок Российской Федерации.

При нарушении сроков иммунизации, предусмотренных национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации, иммунизацию проводят по индивидуальной схеме в соответствии с установленными требованиями и инструкцией по применению лекарственного препарата.

Лицам, которые получили первую дозу вакцины Синфлорикс, рекомендуется завершить полный курс иммунизации вакциной Синфлорикс.

**Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев (включительно)**

*Первичная иммунизация 2 дозами вакцины*

В рамках массовой иммунизации согласно национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации первичный курс иммунизации проводят 2 дозами: в возрасте 2 месяцев и 4,5 месяцев, с последующей ревакцинацией в 15 месяцев.

В рамках индивидуальной вакцинации по рекомендации врача первая доза может быть введена в возрасте 6 недель, вторая доза может быть введена через 2 месяца после первой; ревакцинирующая доза может быть введена не ранее, чем через 6 месяцев от даты последней прививки первичного курса иммунизации, начиная с возраста 9 месяцев.

*Первичная иммунизация 3 дозами вакцины*

В рамках индивидуальной вакцинации по рекомендации врача для обеспечения оптимального уровня защиты может применяться следующая схема иммунизации.

Первичный курс иммунизации состоит из 3 доз с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Первую дозу можно вводить, начиная с возраста 6 недель.

Ревакцинацию рекомендуется проводить не ранее чем через 6 месяцев от даты последней прививки первичного курса иммунизации. Ревакцинирующую дозу можно вводить, начиная с возраста 9 месяцев.

*Недоношенные дети (не менее 27 недель гестации)*

Рекомендованная схема иммунизации состоит из 3 доз с последующей ревакцинацией. Первую дозу можно вводить с 2 месяцев жизни, вторую и третью дозы — с интервалом не менее 1 месяца между дозами.

Ревакцинирующую дозу рекомендовано вводить не ранее, чем через 6 месяцев от даты последней прививки первичного курса иммунизации.

**Дети, не прошедшие курс вакцинации в течение первых 6 месяцев жизни**

*Дети в возрасте 7–11 месяцев*

Первичный курс иммунизации состоит из 2 доз с интервалом не менее 1 месяца между дозами.

Ревакцинирующую дозу рекомендовано вводить на втором году жизни не ранее, чем через 2 месяца от даты последней прививки первичного курса иммунизации.

*Дети в возрасте от 12 месяцев до 5 лет*

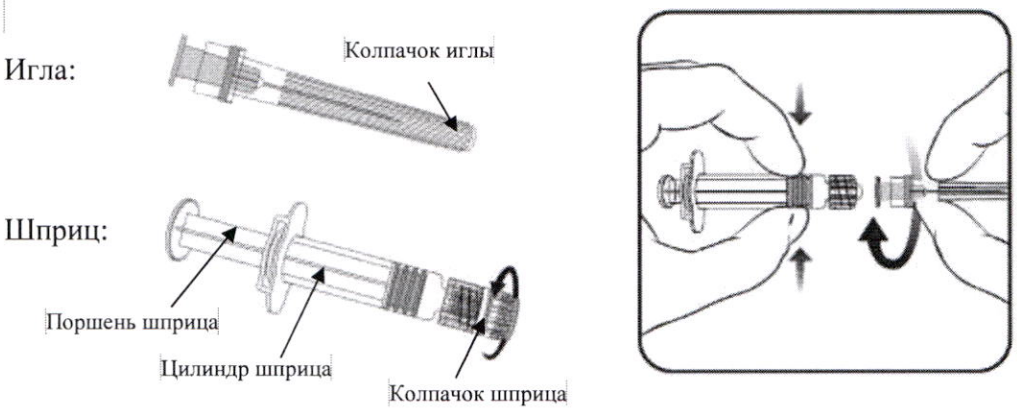
Первичный курс иммунизации состоит из 2 доз с интервалом не менее 2 месяцев между дозами.

**Вакцинация особых групп пациентов**

Вакцину Синфлорикс можно вводить лицам с фоновыми сопутствующими состояниями, предрасполагающими к развитию инвазивной пневмококковой инфекции (такими как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), серповидно-клеточная

анемия (СКА) или болезни селезенки) в соответствии с описанными выше схемами вакцинации за исключением первичной иммунизации детей в возрасте от 6 недель до 6 месяцев (включительно), для которой следует применять 3-дозовую схему вакцинации (см. разделы «Иммунологические свойства», «Особые указания»).

**Инструкция по введению вакцины в шприце**




1. Удерживая цилиндр шприца одной рукой (не следует держать шприц за поршень), открутите колпачок шприца, вращая его против часовой стрелки.
2. Для соединения иглы и шприца крутящим движением по часовой стрелке соедините иглу со шприцем до момента, когда вы ощутите их защелкивание друг на друге (см. рисунок).
3. Снимите защитный колпачок с иглы (существует вероятность, что он закреплен на игле несколько туго).
4. Обработайте место введения.
5. Введите вакцину.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

**Данные клинических исследований**

В рамках исследований по оценке безопасности вакцину Синфлорикс вводили одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Не отмечено какого-либо увеличения частоты или тяжести нежелательных явлений при каждой последующей прививке в курсе вакцинации.

Отмечалась более высокая реактогенность у детей при одновременном применении цельноклеточных коклюшных вакцин.

Самыми частыми нежелательными реакциями при первичном курсе вакцинации являлись покраснение в месте введения (приблизительно 41 %) и раздражительность (приблизительно 55 %). При ревакцинации самыми частыми нежелательными реакциями являлись боль в месте введения (приблизительно 51 %) и

раздражительность (приблизительно 53 %). В основном данные реакции имели легкую или умеренную степень выраженности и носили преходящий характер.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

**Частота встречаемости нежелательных реакций**

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: аллергические реакции (аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема).

Очень редко: ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Очень часто: потеря аппетита.

*Нарушения психики*

Очень часто: раздражительность.

Нечасто: патологический плач.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: сонливость.

Редко: фебрильные и афебрильные судороги.

*Нарушения со стороны сосудов*

Очень редко: синдром Кавасаки.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто: апноэ у недоношенных детей (≤ 28 недель гестации) (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: диарея, рвота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: сыпь.

Редко: крапивница.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Очень часто: боль, покраснение, припухлость в месте инъекции, лихорадка (≥ 38°C ректально в возрасте < 2-х лет).

Часто: местные реакции, такие как уплотнение в месте инъекции, лихорадка (> 39°C ректально в возрасте

< 2-х лет).

Нечасто: местные реакции, такие как гематома в месте инъекции, геморрагия и уплотнение в месте инъекции.

После введения ревакцинирующей дозы в рамках первичной иммунизации и/или на момент введения первой дозы детям старше 6 месяцев, дополнительно сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

*Нарушения со стороны нервной системы*

Нечасто: головная боль (возраст 2–5 лет).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: тошнота (возраст 2–5 лет).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Часто: лихорадка (≥ 38°C ректально, возраст 2–5 лет).

Нечасто: местные реакции, такие как зуд, лихорадка (> 40°C ректально в возрасте < 2-х лет; > 39°C ректально в возрасте 2–5 лет), диффузный отек конечности, в которую производилась инъекция, иногда с поражением прилежащего сустава.

Вероятность развития реакций в месте введения выше у детей старше 12 месяцев после ревакцинации вакциной Синфлорикс, по сравнению с детьми, получившими вакцину Синфлорикс в рамках первичной иммунизации в более раннем возрасте.

При вакцинации детей в возрасте от 12 до 23 месяцев чаще отмечалась крапивница (соответствует категории частоты «нечасто») по сравнению с детьми, которые получили первую дозу вакцины в возрасте до 6 месяцев (первичный курс вакцинации, ревакцинация).

**Особые группы пациентов**

Безопасность применения вакцины Синфлорикс оценивалась у 83 ВИЧ-положительных (ВИЧ+/+) детей грудного возраста, 101 ВИЧ-отрицательного ребенка грудного возраста, рожденного от ВИЧ-положительной матери (ВИЧ+/-) и 50 детей грудного возраста с серповидно-клеточной анемией (СКА), которым была проведена первичная иммунизация. Из них 76, 96 и 49 детей, соответственно, получили ревакцинирующую дозу. Безопасность применения вакцины Синфлорикс также оценивалась у 50 детей с СКА, вакцинация которых была начата в возрасте 7–11 месяцев с последующей ревакцинацией, и у 50 детей с СКА, вакцинация которых была начата в возрасте 12–23 месяцев. Результаты указывают на сопоставимую реактогенность и профиль

безопасности вакцины Синфлорикс между детьми из данных групп высокого риска и здоровыми детьми.

**Данные пострегистрационного наблюдения**

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Очень редко: анафилаксия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Редко: гипотонический-гипореспонсивный синдром.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Случаи передозировки не описаны.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

**Не смешивать вакцину с другими препаратами в одном шприце!**

*Применение с другими вакцинами*

Прививку вакциной Синфлорикс можно проводить одновременно с любой из следующих моновалентных или комбинированных вакцин (включая комбинированные вакцины (АКаДС–ГепВ–ИПВ/Хиб и АКцДС–ГепВ/Хиб): дифтерийно-столбнячная бесклеточная коклюшная вакцина (АКаДС), дифтерийно-столбнячная цельноклеточная коклюшная вакцина (АКцДС), вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (Хиб), вакцина против гепатита В, вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная (ИПВ), вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи, вакцина против ветряной оспы, вакцина менингококковая серогруппы С конъюгированная (конъюгаты $CRM_{197}$ и ТТ), пероральная вакцина против полиомиелита (ОПВ), вакцина против ротавирусной инфекции.

***Инъекции различными вакцинами нужно всегда делать в разные участки тела!***

Иммунный ответ и профиль безопасности совместно вводимых вакцин остаются неизменными, за исключением иммунного ответа на инактивированную вакцину против полиомиелита (инактивированный вирус полиомиелита 2-го типа), в отношении которой наблюдалась неоднородность результатов (значения серопротекции варьировали в диапазоне от 78 % до 100 %). Клиническое значение данного явления неизвестно.

Наблюдалось усиление иммунного ответа к капсульному полисахариду *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированному со столбнячным анатоксином, а также дифтерийному и столбнячному антигенам.

*Применение с иммуносупрессивными препаратами системного действия*

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, Синфлорикс (как и другие вакцины в аналогичном случае) может не вызвать адекватный иммунный ответ.

*Применение с жаропонижающими средствами*

Профилактическое применение парацетамола в качестве жаропонижающего средства может снизить иммунный ответ на введение пневмококковых вакцин. Клиническое значение этого наблюдения остается неизвестным.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Перед вакцинацией необходимо собрать анамнез вакцинируемого, обращая особое внимание на предыдущие вакцинации и возникновение возможных нежелательных явлений, а также провести медицинский осмотр вакцинируемого.

Учитывая возможность крайне редкого развития анафилактических реакций, пациент должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а места проведения прививок должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

После вакцинации или иногда перед ней возможен обморок как психологическая реакция на инъекцию. Перед вакцинацией важно удостовериться, что пациент не получит повреждений в случае обморока.

Как и для других вакцин, вводимых внутримышечно, вакцину Синфлорикс следует с осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или другими нарушениями свертывания крови вследствие риска развития кровотечения при внутримышечном введении.

Серотип 19A — единственный невакцинный серотип пневмококка, в отношении которого накоплено достаточно данных, подтверждающих наличие перекрестной защиты, тогда как данных о том, что вакцина Синфлорикс обеспечивает защиту против других серотипов пневмококка, не входящих в состав вакцины, недостаточно. Хотя после введения вакцины Синфлорикс наблюдается иммунный ответ на дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин и D-протеин *Haemophilus influenzae*, иммунизация вакциной Синфлорикс не заменяет плановую иммунизацию против дифтерии, столбняка или *Haemophilus influenzae* тип b. Необходимо следовать официальным требованиям по иммунизации против этих инфекций.

Как и при любой другой вакцинации, не у всех вакцинированных вакциной Синфлорикс может выявляться защитная иммунная реакция.

У детей со сниженным иммунным статусом, возможно обусловленным иммуносупрессивной терапией, генетическим дефектом, ВИЧ-инфекцией или другими

причинами, может наблюдаться пониженный уровень выработки антител после иммунизации.

Имеются данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс у ВИЧ-инфицированных детей, детей с серповидно-клеточной анемией и детей с болезнями селезенки (см. разделы «Иммунологические свойства», «Побочное действие»). Данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс у детей с другими специфическими нарушениями иммунитета отсутствуют.

Детям с повышенным риском пневмококковой инфекции (например, с серповидно-клеточной анемией, асплением (отсутствием селезенки), ВИЧ-инфекцией, хроническими заболеваниями или иммунными нарушениями) рекомендуется проводить иммунизацию вакциной Синфлорикс в соответствии с возрастными рекомендациями. Применение конъюгированной пневмококковой вакцины не заменяет собой применение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, которую назначают с учетом рекомендаций национального календаря профилактических прививок Российской Федерации.

Необходимо учитывать потенциальный риск развития апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48–72 ч при первичной вакцинации детей, родившихся преждевременно (≤ 28 недель гестации), и особенно детей с респираторным дистресс-синдромом. Ввиду необходимости вакцинации детей данной группы первичную вакцинацию не следует откладывать или отказывать в ее проведении.

Профилактическое применение жаропонижающих средств до или сразу после введения вакцины может снизить частоту и интенсивность поствакцинальных лихорадочных реакций и может быть рекомендовано детям, получающим Синфлорикс одновременно с цельноклеточной коклюшной вакциной, а также детям с фебрильными реакциями в анамнезе. Дополнительная информация о совместном применении с парацетамолом представлена в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Эффективность и безопасность применения вакцины Синфлорикс у детей старше 5 лет не исследовалась.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат предназначен для детей.

## ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 0,5 мл (1 доза) в шприце из нейтрального стекла гидролитического типа I (Евр. Ф.), снабженном защитным колпачком, или во флаконе из нейтрального стекла гидролитического типа I (Евр. Ф.), укупоренном пробкой из бутиловой резины и алюминиевым колпачком.

*Упаковка, предназначенная для отпуска по рецепту*

По 1 шприцу с 1 иглой (в пластиковом контейнере) в блистере из поливинилхлорида, закрытом пленкой из полиэтилентерефталата, в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

По 1 флакону в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

*Упаковка для лечебно-профилактических учреждений*

По 10 шприцев в комплекте с 10 иглами (в мягкой контурной ячейковой упаковке) в картонной пачке, снабженной «встроенным» картонным разделителем с защитной перфорацией от несанкционированного вскрытия вместе с инструкцией по применению.

## СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Датой окончания срока годности является последний день месяца, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

## УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Упаковка, содержащая 1 шприц или 1 флакон — по рецепту.

Упаковка, содержащая 10 шприцев, предназначена для лечебно-профилактических учреждений.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

**Производитель готовой лекарственной формы**

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Франция (для шприцев)

**Фасовщик (первичная упаковка)**

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Франция (для шприцев)

**Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Франция

ООО «СмитКляйн Бичем-Биомед», Россия

**Выпускающий контроль качества**

«ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.» / GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Рю де л'Энститю, 89, 1330 Риксенсарт, Бельгия / Rue de l'Institut, 89, 1330 Rixensart, Belgium

ООО «СмитКляйн Бичем-Биомед»
Россия, Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Рекламации на качество препарата и развитие поствакцинальных осложнений направлять в адрес Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

109074, Россия, г. Москва, Славянская пл., 4, стр.1

Тел.: (495) 698-45-38; (499) 578-02-30

www.roszdravnadzor.ru

и в адрес АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Артеменко И.Н.