ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИНФЛОРИКС

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

***Склад*:**

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

[1] адсорбований на фосфаті алюмінію – 0,5 мг Al^{3}

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

[3] кон'югований з протеїном правцевого анатоксину ~ 8 мкг

[4] кон'югований з протеїном дифтерійного анатоксину ~ 5 мкг

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

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

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

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

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Епідеміологічні дані

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

від країни і досліджуваного періоду.

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

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

Ефективність під час клінічних досліджень

У великомасштабному подвійному сліпому кластерному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні фази III/IV, проведеному у Фінляндії (FinIP), діти були рандомізовані на 4 групи відповідно до двох схем [2-дозової (схема 2 1, 3 та 5 місяців) або 3-дозової (схема 3 1, 3, 4, 5 місяців) первинної вакцинації з введенням ревакцинуючої дози в 11 місяців] для отримання або вакцини СИНФЛОРИКС (2/3 кластерів), або контрольних вакцин проти гепатиту (1/3 кластерів). У когортах турової вакцинації діти віком від 7 до 11 місяців на момент введення першої дози вакцини отримували СИНФЛОРИКС або контрольну вакцину проти гепатиту В відповідно до 2-дозової схеми первинної вакцинації з подальшим введенням бустерної дози, а діти віком від 12 до 18 місяців при першій вакцинації отримували 2 дози вакцини СИНФЛОРИКС або контрольну вакцину проти гепатиту А. Середня тривалість періоду подальшого спостереження після введення першої дози становила від 24 до 28 місяців для інвазивної пневмококової інфекції та діагностованої госпітальної пневмонії. Під час гніздового дослідження період подальшого спостереження за дітьми становив до 21 місяця для оцінки впливу на назофарингеальне носійство та діагностований лікарем гострий середній отит, про який повідомляли батьки.

У великомасштабному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні фази III (Клінічне дослідження середнього отиту та пневмонії — COMPAS), проведеному в Аргентині, Панамі та Колумбії, здорові немовлята віком від 6 до 16 тижнів отримували або вакцину СИНФЛОРИКС, або контрольну вакцину проти гепатиту В у 2, 4 та 6 місяців з подальшим застосуванням вакцини СИНФЛОРИКС або контрольної вакцини проти гепатиту А у віці від 15 до 18 місяців.

Інвазивні пневмококові інфекції (включно з сепсисом, менінгітом, пневмонією з бактеріємією та бактеріємією)

Ефективність/дієвість у когорті немовлят віком до 7 місяців на момент зарахування

Була продемонстрована ефективність або дієвість вакцини (ЕВ) в запобіганні інвазивній пневмококовій інфекції (ІПІ), підтвердженій культуральним методом та спричиненої вакцинними пневмококовими серотипами, при введенні вакцини СИНФЛОРИКС дітям за схемою 2 1 або 3 1 в дослідженні FinIP або схемою 3 1 в дослідженні COMPAS (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Кількість випадків ІПІ, спричиненої вакцинними серотипами, та ефективність (FinIP) або дієвість (COMPAS) вакцини у немовлят віком до 7 місяців на момент включення в дослідження, які отримали не менше однієї дози вакцини (загальна вакцинована

когорта немовлят)

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

ІПІ: Інвазивні пневмококові інфекції

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

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

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

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

(3) p-значення < 0,0001

(4) p-значення = 0,0009

(5) в когорті згідно з протоколом (ATP) ефективність вакцини становила 100% (95% ДІ: 74,3; 100; 0 випадків у порівнянні з 16)

У дослідженні FinIP загальна ефективність вакцини проти ІПІ, підтвердженої культуральним методом, становила 100 % (95 % ДІ: 85,6; 100; 0 випадків у порівнянні з 14) для схеми вакцинації 3 1, 85,8 % (95 % ДІ: 49,1; 97,8; 2 випадки у порівнянні з 14) для схеми вакцинації 2 1 та 93,0 % (95 % ДІ: 74,9; 98,9; 2 випадки у порівнянні з 14) незалежно від схеми первинної вакцинації. У дослідженні COMPAS загальна ефективність вакцини становила 66,7 % (95 % ДІ: 21,8; 85,9; 7 випадків у порівнянні з 21).

Ефективність вакцини після турової вакцинації

Серед 15 447 дітей у турових вакцинованих когортах не було виявлено підтверджених культуральним методом випадків ІПІ у групах застосування вакцини СИНФЛОРИКС, водночас у контрольних групах спостерігалося 5 випадків ІПІ, спричиненої вакцинними серотипами (серотипи 4, 6B, 7F, 14 та 19F).

Пневмонія

Ефективність вакцини проти пневмонії оцінювали у клінічному дослідженні COMPAS. Середня тривалість спостереження після проведення вакцинації з періоду 2 тижнів після введення дози 3 у когорті згідно з протоколом (ATP) становила 23 місяці (діапазон від 0 до 34 місяців) для проміжного аналізу та 30 місяців (діапазон від 0 до 44 місяців) для завершального аналізу дослідження. Після закінчення спостереження у когорті згідно з протоколом (ATP) для проміжного аналізу та завершального аналізу дослідження середній вік дітей становив 29 місяців (діапазон від 4 до 41 місяця) та 36 місяців (діапазон від 4 до 50 місяців), відповідно. Частка осіб, які отримали бустерну дозу в когорті ATP, становила 92,3 % в обох аналізах.

Ефективність вакцини СИНФЛОРИКС у профілактиці першого епізоду ймовірної бактеріальної негоспітальної пневмонії (НП) з періоду 2 тижнів після введення 3-ї дози була продемонстрована в проміжному аналізі (згідно з виникненням подій; первинною метою) у когорті ATP ($p \leq 0,002$).

Ймовірна бактеріальна НП (Б–НП) визначалася як рентгенологічно підтверджений випадок пневмонії, за якого під час рентгенологічного дослідження спостерігається або альвеолярний інфільтрат/плевральний випіт або неальвеолярні інфільтрати за умови виявлення рівня С-реактивного білка (СРБ) ≥ 40 мг/л.

Ефективність вакцини щодо Б–НП, продемонстрована в проміжному аналізі, представлено нижче (таблиця 2).

Таблиця 2

Кількість та відсоткове співвідношення осіб з першими епізодами Б–НП, які спостерігаються з періоду 2 тижнів після введення 3-ї дози вакцини СИНФЛОРИКС або контрольної вакцини, та ефективність вакцини (когорта ATP)

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

N – кількість осіб у групі.

n/% – кількість/відсоткове співвідношення осіб, у яких реєструвався перший епізод Б–НП в будь-який час з початку 2 тижнів після введення 3-ї дози.

ДІ – довірчий інтервал.

У проміжному аналізі (когорта ATP) ефективність вакцини проти першого епізоду НП з альвеолярним інфільтратом або плевральним випотом (визначення ВООЗ негоспітальної пневмонії) становила 25,7 % (95 % ДІ: 8,4; 39,6) та щодо першого епізоду клінічно підозрюваної НП, що потребує спрямування на рентгенологічне підтвердження — 6,7 % (95% ДІ: 0,7; 12,3).

У завершальному аналізі (когорта ATP) ефективність вакцини (перші епізоди) проти Б–НП становила 18,2 % (95 % ДІ: 4,1; 30,3), проти НП за визначенням ВООЗ — 22,4 % (95 % ДІ: 5,7; 36,1) та проти клінічно підозрюваної НП, що потребує спрямування на рентгенологічне

підтвердження — 7,3 % (9 5% ДІ: 1,6; 12,6). Ефективність вакцини становила 100 % (95% ДІ: 41,9; 100) проти бактеріємічної пневмококової пневмонії або емпієми, спричиненої вакцинними серотипами. Захисна ефективність проти Б–НП до введення бустерної дози та в момент її введення або після неї становила 13,6 % (95% ДІ: -11,3; 33,0) та 21,7 % (95% ДІ: 3,4; 36,5), відповідно. Захисна ефективність вакцини проти НП за визначенням ВООЗ до введення бустерної дози та в момент її введення або після неї становила 15,1 % (95 % ДІ: -15,5; 37,6) та 26,3 % (95 % ДІ: 4,4; 43,2) відповідно.

Зниження частоти Б–НП та НП за визначенням ВООЗ було найбільшим у дітей віком < 36 місяців (ефективність вакцини 20,6 % (95 % ДІ: 6,5; 32,6) та 24,2 % (95 % ДІ: 7,4; 38,0), відповідно. Результати ефективності вакцини у дітей віком > 36 місяців свідчать про послаблення захисту. Тривалість збереження захисту від Б–НП та НП за визначенням ВООЗ у дітей віком від 36 місяців зараз не встановлена.

Результати дослідження COMPAS, проведеного в Латинській Америці, необхідно інтерпретувати з обережністю через можливі відмінності в епідеміології пневмонії в різних географічних регіонах.

У дослідженні FinIP ефективність вакцини у зменшенні кількості випадків пневмонії, діагностованої в лікарні (визначеної за кодами МКХ 10 для пневмонії), становила 26,7 % (95 % ДІ: 4,9; 43,5) у немовлят, які отримали вакцину за схемою 3 1, та 29,3 % (95 % ДІ: 7,5; 46,3) у немовлят, які отримали вакцину за схемою 2 1. Під час турової вакцинації ефективність вакцини становила 33,2 % (95 % ДІ: 3,0; 53,4) у когорті немовлят віком від 7 до 11 місяців та 22,4 % (95 % ДІ: -8,7; 44,8) у когорті немовлят віком від 12 до 18 місяців.

Гострий середній отит (ГСО)

Було проведено два дослідження ефективності, COMPAS та POET (дослідження ефективності профілактики середнього отиту пневмококової етіології), у яких вивчалися пневмококові кон’юговані вакцини, що містять протеїн D нетипованої гемофільної палички: СИНФЛОРИКС та досліджувана 11-валентна кон’югована вакцина (яка додатково містить серотип 3) відповідно.

У дослідженні COMPAS 7 214 осіб [загальна вакцинована когорта (ЗВК)] були включені в аналіз ефективності профілактики ГСО, 5 989 з яких були включені в когорту АТР (таблиця 3).

Таблиця 3

Ефективність вакцини проти ГСО(1) у дослідженні COMPAS

Тип або збудник ГСО	Ефективність вакцинації (95 % ДІ)
	АТР(2)
ГСО, підтверджений клінічно	16,1 % (-1,1; 30,4)(3)
ГСО, викликане будь-яким пневмококовим серотипом	56,1 % (13,4; 77,8)
ГСО, викликане 10 пневмококовими серотипами, що входять до складу вакцини	67,1 % (17,0; 86,9)
ГСО, викликане нетипованою *Haemophilus influenzae* (NTHi)	15,0 %(4) (-83,8; 60,7)

ДІ – довірчий інтервал.

(1) Перший епізод.

(2) Максимальний період подальшого спостереження становив 40 місяців з початку 2 тижнів після введення третьої дози курсу первинної вакцинації.

(3) Не є статистично значущим на основі заздалегідь визначених критеріїв (одностороння величина p = 0,032). Однак у ЗВК ефективність вакцини проти першого клінічного епізоду ГСО становила 19 % (95 % ДІ: 4,4; 31,4).

(4) Не є статистично значущим.

В іншому великому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (POET), що проводилося у Чеській Республіці та Словаччині, 4907 немовлят (когорта ATP) отримували або 11-валентну досліджувану вакцину (11Pn-PD), що містила 10 серотипів вакцини СИНФЛОРИКС разом із серотипом 3, для якого не була продемонстрована ефективність), або контрольну вакцину (вакцину проти гепатиту А) відповідно до схеми вакцинації у 3, 4, 5 і 12–15 місяців.

Ефективність вакцини 11 Pn-PD щодо запобігання виникненню першого епізоду ГСО, спричиненого вакцинним серотипом, становила 52,6 % (95 % ДІ: 35,0; 65,5). Була продемонстрована серотип-специфічна ефективність проти першого епізоду ГСО для серотипів 6B (86,5 %; 95 % ДІ: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %; 95 % ДІ: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % ДІ: 6,3; 65,4) та 23F (70,8 %, 95 % ДІ: 20,8; 89,2). Для інших вакцинних серотипів кількість випадків ГСО була занадто обмеженою для можливості зробити будь-який висновок про ефективність. Ефективність проти будь-якого епізоду ГСО, спричиненого будь-яким пневмококовим серотипом, становила 51,5 % (95 % ДІ: 36,8; 62,9). Ефективність вакцини проти першого епізоду ГСО, спричиненого NTHi, становила 31,1 % (95 % ДІ: -3,7; 54,2, не є значущим). Ефективність вакцини проти будь-якого епізоду ГСО, спричиненого NTHi, становила 35,3 % (95 % ДІ: 1,8; 57,4). Передбачувана ефективність вакцини проти будь-яких клінічних епізодів середнього отиту незалежно від етіології становила 33,6 % (95 % ДІ: 20,8; 44,3).

На основі концепції «імунологічного моста» очікується, що, з урахуванням даних функціональної вакцинальної відповіді (ОРА) на 11-валентну вакцину, використану в дослідженні POET, СИНФЛОРИКС забезпечує аналогічну захисну ефективність проти ГСО пневмококової етіології.

Збільшення частоти випадків ГСО, спричиненого іншими бактеріальними патогенами або невакцинними/не пов’язаними з вакцинними серотипами, ні в дослідженні COMPAS (на основі кількох отриманих повідомлень), ні в дослідженні POET не спостерігалося.

Ефективність проти діагностованого лікарем ГСО, про який повідомляли батьки, вивчалася в гніздовому дослідженні в межах дослідження FinIP. Дієвість вакцини становила 6,1% (95% ДІ: -2,7; 14,1) для схеми вакцинації 3 1 та 7,4% (95% ДІ -2,8; 16,6) для схеми вакцинації 2 1 для діагностованого лікарем ГСО у вакцинованої когорти немовлят.

Вплив на назофарингеальне носійство (НФН)

Вплив вакцини СИНФЛОРИКС на назофарингеальне носійство вивчався у 2 подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях з використанням неактивного контролю: у гніздовому

дослідженні FinIP у Фінляндії (5 023 особи) та COMPAS (1700 осіб).

В обох дослідженнях, COMPAS та фінському гніздовому дослідженні, вакцина СИНФЛОРИКС зменшувала носійство вакцинних серотипів пневмококу при явному збільшенні невакцинних серотипів (за винятком пов'язаних з вакцинами) після введення бустерної дози. Результати не були статистично значущими для всіх аналізів, проведених у межах дослідження COMPAS. Однак загалом спостерігалася тенденція до зниження загального пневмококового носійства.

В обох дослідженнях спостерігалося значне зниження носійства окремих серотипів 6B та 19F. У фінському гніздовому дослідженні також спостерігалося значне зниження носійства окремих серотипів 14 та 23F, а в разі первинної вакцинації з трьох доз — зниження носійства перехресного реактивного серотипу 19A.

У клінічному дослідженні було проведено оцінку НФН у ВІЛ-позитивних дітей (N = 83) та ВІЛ-негативних дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями (N = 101), та порівняння з ВІЛ-негативними дітьми, народженими ВІЛ-негативними матерями (N = 100). Вплив ВІЛ або наявність ВІЛ-інфекції не змінювали впливу вакцини СИНФЛОРИКС на носійство пневмококів до віку 24–27 місяців, тобто протягом періоду до 15 місяців після бустерної вакцинації.

Ефективність за даними післяреєстраційного спостереження

У Бразилії вакцина СИНФЛОРИКС була введена в національну програму імунізації (НПІ) з використанням схеми 3 1 у дітей грудного віку (віком 2, 4, 6 місяців та бустерної дози у 12 місяців) з туровою вакцинацією у дітей віком до 2 років. На підставі майже 3-річного періоду спостереження після введення вакцини СИНФЛОРИКС у програму імунізації в дослідженні за типом підібраних пар випадок–контроль було відзначено значуще зменшення випадків ІПІ, підтверджених культуральним методом або ПЛР та обумовлених будь-яким вакцинним серотипом, та ІПІ, обумовленої окремими серотипами 6B, 14 та 19A.

Таблиця 4

Резюме ефективності вакцини СИНФЛОРИКС щодо ІПІ у Бразилії

Типи ІПІ[1]	**Скоригована ефективність**[2] **% (95% ДІ)**
ІПІ, обумовлена будь-яким вакцинним серотипом [3]	83,8% (65,9; 92,3)
- Інвазивна пневмонія або бактеремія	81,3% (46,9; 93,4)
- Менінгіт	87,7% (61,4; 96,1)
ІПІ, обумовлена окремими серотипами [4]	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) ІПІ підтверджена культуральним методом або ПЛР.

(2) Скоригована ефективність являє собою відсоткове зниження ІПІ у групі пацієнтів, вакцинованих СИНФЛОРИКС порівняно з групою невакцинованиих пацієнтів, з урахуванням факторів, що впливають.

(3) До аналізу взято випадки ІПІ, підтверджені культуральним методом або ПЛР, обумовлені вакцинними серотипами 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F та 23F.

(4) Окремі серотипи, для яких була досягнута статистична значущість в аналізі ефективності з контролем факторів, що впливають (коригування на множинність не проводилося).

У Фінляндії вакцина СИНФЛОРИКС була введена в НПІ з використанням схеми 2 1 у дітей грудного віку (у віці 3, 5 місяців та бустерної дози у 12 місяців) без турової вакцинації. Порівняння даних до та після впровадження в НПІ свідчить про значне зменшення частоти виникнення будь-якої підтвердженої культуральним методом ІПІ, ІПІ, спричиненої будь-яким вакцинним серотипом, та ІПІ, спричиненої серотипом 19А.

Таблиця 5

Частота виникнення ІПІ та відносне зменшення частоти виникнення ІПІ у Фінляндії

ІПІ	**Захворюваність на 100 000 людино-років**		**відносне зменшення частоти виникнення ІПІ [1] % (95% ДІ)**
	До впровадження НПІ	**Після впровадження НПІ**	
Будь-яка ІПІ, підтверджена культуральним методом	62,9	12,9	80% (72; 85)
ІПІ, спричинена будь-яким вакцинним серотипом [2]	49,1	4,2	92% (86; 95)
ІПІ, спричинена серотипом 19А	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) Відносне зниження частоти вказує на те, наскільки знизилася частота ІПЗ у дітей віком ≤5 років у когорті вакцинації СИНФЛОРИКС (за якими спостерігали протягом 3 років після введення НПІ) порівняно з невакцинованими історичними когортами відповідного віку та сезону (за кожною когортою спостерігали протягом 3 років до початку введення СИНФЛОРИКС в НПІ).

(2) До аналізу взято випадки ІПІ, підтверджені культуральним методом, спричинені вакцинними серотипами 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F.

У Квебеку, Канада, після 4,5 року застосування 7-валентної вакцини (PCV) вакцину СИНФЛОРИКС було включено в програму імунізації немовлят (2 дози первинної вакцинації у немовлят віком до 6 місяців та бустерна доза у віці 12 місяців). На підставі 1,5 року спостереження після введення вакцини СИНФЛОРИКС у програму імунізації з охопленням вакцинації 90 % дітей цієї вікової групи, яким показана імунізація, спостерігалося зниження частоти виникнення ІПІ, спричиненої вакцинними серотипами (переважно внаслідок зміни частоти захворювань, спричинених серотипом 7F), водночас не спостерігалося збільшення частоти ІПІ, спричиненої невакцинними серотипами. Загалом частота виникнення ІПІ становила 35/100 000 людино-років у когортах вакцинації СИНФЛОРИКС та 64/100 000 людино-років у когортах вакцинації 7-валентною вакциною (PCV), що являє собою статистично значущу різницю ($p = 0,03$). Зробити висновки про наявність прямого причинно-

наслідкового зв’язку на підставі спостережних досліджень подібного типу не є можливим.

Дані з імуногенності

Не менша імунологічна ефективність у порівнянні з 7-валентною вакциною (PCV)

Відповідно до рекомендацій ВООЗ до реєстрації вакцини СИНФЛОРИКС оцінка її потенційної ефективності у профілактиці ІПІ проводилася на основі порівняння імунної реакції на сім серотипів, що входять до складу вакцини СИНФЛОРИКС та іншої пневмококової кон’югованої вакцини, для якої раніше була оцінена захисна ефективність (тобто 7-валентна вакцина (PCV)). Також оцінювалася імунна реакція на три додаткові серотипи вакцини СИНФЛОРИКС .

У прямому порівняльному дослідженні з 7-валентною вакциною (PCV) була продемонстрована не менша ефективність імунної відповіді на вакцину СИНФЛОРИКС, встановлена методом ELISA, для всіх серотипів, окрім 6B та 23F (верхня межа довірчого інтервалу 96,5% ДІ за різниці між групами > 10 %). Для серотипів 6B та 23F відповідно у 65,9 % та 81,4 % дітей, вакцинованих у віці 2, 3 та 4 місяці, досягався пороговий рівень антитіл (тобто 0,20 мкг/мл) через один місяць після введення третьої дози вакцини СИНФЛОРИКС у порівнянні з 79,0 % та 94,1 % дітей відповідно після введення трьох доз 7-валентної вакцини (PCV). Клінічна значущість цих відмінностей невідома, оскільки ефективність вакцини СИНФЛОРИКС проти ІПІ, спричинених серотипом 6B, була продемонстрована у подвійному сліпому клінічному дослідженні з використанням кластерної рандомізації (див. таблицю 1).

Відсоткова частка вакцинованих осіб, у яких досягався поріг для трьох додаткових серотипів вакцини СИНФЛОРИКС (1, 5 та 7F) становила 97,3 %, 99,0 % та 99,5 %, відповідно, та щонайменше, не поступалася сукупній імунній реакції, індукованій 7-валентною вакциною (PCV), проти 7 загальних серотипів (95,8 %).

Таблиця 6

Порівняльний аналіз між 7-валентною вакциною (PCV) та вакциною СИНФЛОРИКС у відсотковому співвідношенні осіб із концентрацією антитіл [3] 0,20 мкг/мл через один місяць після 3-дозового курсу первинної вакцинації

Антитіло	**СИНФЛОРИКС**		**7-валентна вакцина (PCV)**		**Різниця в % [3] 0,20 мкг/мл (7-валентна вакцина (PCV) відняти СИНФЛОРИКС**)		
	N	%	N	%	%	96.5% ДІ	
Анти-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Анти-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Анти-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Анти-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Анти-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Анти-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Анти-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Середні геометричні концентрації (GMC) антитіл після первинної вакцинації, індуковані вакциною СИНФЛОРИКС проти семи загальних серотипів, були нижчі, ніж

концентрації, індуковані 7-валентною вакциною (PCV). GMC перед ревакцинацією (через 8–12 місяців після введення останньої дози курсу первинної вакцинації) були загалом подібними для обох вакцин. Після введення ревакцинуючої дози GMC, індуковані вакциною СИНФЛОРИКС , були нижче для більшості серотипів, що входять до складу 7-валентної вакцини (PCV).

У цьому ж дослідженні було показано, що СИНФЛОРИКС індукує вироблення функціональних антитіл до всіх серотипів вакцини. Для кожного із загальних семи серотипів у 87,7%–100% осіб, імунізованих вакциною СИНФЛОРИКС, та у 92,1 % – 100 % осіб, імунізованих 7-валентною вакциною (PCV), через місяць після введення третьої дози досягався титр ОРА (Серотип-специфічна пневмококова опсоно фагоцитарна активність) ³ 8. Різниця між обома вакцинами з огляду на відсоткове співвідношення суб'єктів з титрами ОРА ³ 8 становила <5 % для всіх загальних серотипів, включно з 6B та 23F. Середні геометричні титри (GMT) антитіл ОРА, індуковані вакциною СИНФЛОРИКС після первинної вакцинації та ревакцинації, були нижчі титрів, індукованих 7-валентною вакциною (PCV), для семи загальних серотипів, за винятком серотипу 19F.

Для серотипів 1, 5 та 7F кількість осіб, імунізованих вакциною СИНФЛОРИКС, з титром ОРА³ 8 становила, відповідно, 65,7 %, 90,9 % та 99,6 % після первинного курсу вакцинації та 91,0%, 96,3 % й 100% після ревакцинації. Відповідь ОРА на серотипи 1 та 5 була менш вираженою, ніж відповідь на кожний інший серотип. Значення цих результатів для захисної ефективності невідоме. Імунна відповідь на серотип 7F знаходилася в тому ж діапазоні, що й для семи серотипів, загальних для обох вакцин.

Було також продемонстровано, що вакцина СИНФЛОРИКС індукує імунну відповідь на перехресно-реактивний серотип 19A у 48,8 % (95 % ДІ: 42,9; 54,7) вакцинованих, що досягає ОРА титру ³ 8 через один місяць після ревакцинації.

Введення четвертої дози (ревакцинації) на другому році життя спричиняло анамнестичну імунну відповідь, виміряну методом ELISA та аналізом ОРА, до вакцинних серотипів та перехресно-реактивному серотипу 19A, що демонструє індукцію імунної пам'яті після первинного курсу вакцинації з трьох доз.

Додаткові дані з імуногенності

Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців:

Схема первинної вакцинації з 3-х доз

У клінічних дослідженнях була оцінена імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС після 3-дозового курсу первинної вакцинації (6941 особа), проведеного згідно з різними схемами (зокрема дітям віком 6–10–14 тижнів, 2–3–4, 3–4–5 або 2–4–6 місяців), та після введення четвертої (ревакцинуючої) дози (5645 осіб) не раніше ніж через 6 місяців після введення останньої дози курсу первинної вакцинації та у віці від 9 місяців і старше. Загалом для різних схем вакцинації спостерігалися порівнянні імунні відповіді на вакцинацію, хоча дещо більша імунна реакція відзначалася для схеми вакцинації у 2–4–6 місяців.

Схема первинної вакцинації з 2-х доз

У клінічних дослідженнях була оцінена імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС після 2-дозового курсу первинної вакцинації (470 осіб), проведеного згідно з різними схемами (зокрема дітям віком 6–14 тижнів, 2–4 або 3–5 місяців), та після введення третьої (ревакцинуючої) дози (470

осіб) не раніше, ніж через 6 місяців після введення останньої дози курсу первинної вакцинації, та у віці від 9 місяців і старше.

У клінічному дослідженні була оцінена імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС при застосуванні 2-дозової або 3-дозової схеми первинної вакцинації в учасників дослідження в чотирьох країнах Європи. Попри те, що значущої різниці у відсотковому співвідношенні осіб із концентрацією антитіл ³ 0,20 мкг/мл (ELISA) між двома групами не спостерігалося, відсоток був нижче для серотипів 6B та 23F у порівнянні з іншими вакцинними серотипами. Відсоткова частка осіб із титрами ОРА ³ 8 у групі 2-дозової схеми вакцинації в порівнянні з групою 3-дозової схеми вакцинації була нижче для серотипів 6B, 18C та 23F (74,4 %, 82,8 %, 86,3 % та 88,9 %, 96,2 % та 97,7 % для 2-дозової та 3-дозової схеми вакцинації відповідно). Загалом стійкість імунної відповіді на ревакцинацію у віці 11 місяців була нижче у дітей, які пройшли курс первинної вакцинації з двох доз. Під час застосування обох схем для кожного вакцинного серотипу спостерігалася бустерна реакція, яка свідчить про імунологічний праймінг (див. таблицю 7 та таблицю 8). Після ревакцинації в групі 2-дозової схеми вакцинації менша кількість дітей з титрами ОРА³ 8 спостерігалася для серотипів 5 (87,2 % у порівнянні з 97,5 % для 3-дозової схеми вакцинації) та 6B (81,1 % у порівнянні з 90,3 %), всі інші результати можна було порівняти.

Таблиця 7

Відсоткове співвідношення при застосуванні 2-дозової схеми первинної вакцинації у осіб із концентрацією антитіл ³ 0,20 мкг/мл через один місяць після курсу первинної вакцинації та через один місяць після ревакцинації

Антитіло	Концентрація антитіл ³ 0,20 мкг/мл (ELISA)					
	Після курсу первинної вакцнації			Після ревакцинації		
	%	95% ДІ		%	95% ДІ	
Анти-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Анти-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Анти-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Анти-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Анти-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Анти-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Анти-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Анти-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Анти-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Анти-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

Таблиця 8

Відсоткове співвідношення при застосуванні 3-дозової схеми первинної вакцинації у осіб із концентрацією антитіл ³ 0,20 мкг/мл через один місяць після курсу первинної вакцинації та через один місяць після ревакцинації

Антитіло	Концентрація антитіл ³ 0,20 мкг/мл (ELISA)					
	Після курсу первинної вакцнації			Після ревакцинації		
	%	95% ДІ		%	95% ДІ	
Анти-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Анти-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Анти-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Анти-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Анти-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Анти-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Анти-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Щодо перехресно-реактивного серотипу 19A подібні GMC антитіл, визначені методом ELISA, спостерігалися після первинної вакцинації та після ревакцинації при використанні 2-дозової схеми [0,14 мкг/мл (95 % ДІ: 0,12; 0,17) та 0,73 мкг/мл (95 % ДІ: 0,58; 0,92)] та 3-дозової схеми [0,19 мкг/мл (95 % ДІ: 0,16; 0,24) та 0,87 мкг/мл (95 % ДІ: 0,69; 1,11)]. Відсоткова частка пацієнтів з титрами OPA ³ 8 та GMT, що спостерігалися після первинної вакцинації та ревакцинації, були нижче при застосуванні 2-дозової схеми, ніж при застосуванні 3-дозової схеми. При застосуванні обох схем спостерігалася відповідь на ревакцинацію, яка свідчить про імунологічну відповідь на первинну вакцинацію.

Клінічні наслідки меншої імунної відповіді після курсу первинної вакцинації та ревакцинації в групі 2-дозової схеми первинної вакцинації невідомі.

У клінічному дослідженні, проведеному в Південній Африці, була оцінена імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС після 3-дозової (у віці 6–10–14 тижнів) або 2-дозової (у віці 6–14 тижнів) первинної вакцинації та подальшої ревакцинації у віці 9–10 місяців. Після первинної вакцинації відсоткова частка осіб, у яких було досягнуто порогове значення концентрації антитіл та з титрами OPA ³ 8 до вакцинних серотипів, була однаковою після 2-дозової та 3-дозової вакцинації, за винятком меншої відсоткової частки осіб з титром OPA до серотипу 14. GMC та OPA GMT антитіл були нижче після 2-дозової первинної вакцинації для більшості вакцинних серотипів.

Для перехресно-реактивного серотипу 19A в однакової відсоткової частки учасників дослідження було досягнуто порогове значення концентрації антитіл та титри OPA ³ 8, також після первинної вакцинації в обох групах були відзначені однакові GMC антитіл та OPA GMT.

Загалом перед ревакцинацією стійкість імунної відповіді була менш вираженою в групі 2-дозової первинної вакцинації в порівнянні з групою 3-дозової первинної вакцинації для більшості вакцинних серотипів та була схожою для серотипу 19A.

Ревакцинація у віці 9–10 місяців

У дослідженні, проведеному в Південній Африці, доза ревакцинації, введена у віці 9–10 місяців, спричиняла виражене збільшення GMC антитіл та OPA GMT до кожного вакцинного серотипу та серотипу 19A в групах 2-дозової та 3-дозової первинної вакцинації, що вказує на імунологічну відповідь на первинну вакцинацію.

Ревакцинація в 9–12 місяців у порівнянні з ревакцинацією в 15–18 місяців

У клінічному дослідженні, проведеному в Індії, оцінка дози ревакцинації, введеної у віці 9–12 або 15–18 місяців, відповідно, 66 та 71 дитині після первинної вакцинації у 6, 10 та 14 тижнів, не вказувала на наявність відмінностей між групами щодо GMC антитіл. У групі, ревакцинованій у віці 15–18 місяців, спостерігалися вищі OPA GMT до більшості вакцинних серотипів та серотипу 19A. Однак клінічна значущість цих даних невідома.

Імунна пам'ять

Під час подальшого спостереження за особами, які брали участь у Європейському дослідженні, яке оцінювало 2-дозову та 3-дозову схеми вакцинації, було продемонстровано збереження антитіл у дітей віком 36–46 місяців, що отримали 2-дозовий курс первинної вакцинації з наступною ревакцинацією, водночас не менше 83,7% дітей залишалися серопозитивними до вакцинних серотипів та перехресно-реактивного серотипу 19A. У групі, що отримала 3-дозовий курс первинної вакцинації з наступною ревакцинацією, не менше 96,5% дітей залишалися серопозитивними до вакцинних серотипів та 86,4% — до серотипу 19A. Після введення одноразової дози СИНФЛОРИКС на четвертому році життя як провокаційної дози кратне збільшення GMC антитіл, визначене методом ELISA, та OPA GMT до та після вакцинації було однаковим у первинно вакцинованих за 2-дозовою та 3-дозовою схемою. Ці результати свідчать про імунологічну пам'ять у первинно вакцинованих осіб до всіх вакцинних серотипів та перехресно-реактивного серотипу 19A.

Раніше не вакциновані немовлята та діти віком ≥ 7 місяців:

Імунна відповідь, індукована вакциною СИНФЛОРИКС, у раніше не вакцинованих дітей старшого віку оцінювалася в трьох клінічних дослідженнях.

У першому клінічному дослідженні були оцінені імунні відповіді на вакцинні серотипи та перехресно-реактивний серотип 19A у дітей віком 7–11 місяців, 12–23 місяці та 2–5 років:

· Діти віком 7–11 місяців отримали 2 дози первинної вакцинації з подальшою дозою ревакцинації на другому році життя. Імунна відповідь після дози ревакцинації вакцини СИНФЛОРИКС у цій віковій групі була загалом схожа з відповіддю, що спостерігається після дози ревакцинації у дітей, яким вводилися 3 дози вакцини у віці до 6 місяців.

· У дітей віком 12–23 місяці імунна відповідь, індукована двома дозами вакцини СИНФЛОРИКС, була порівнянна з такою, що спостерігається після введення трьох доз дітям віком до 6 місяців, за винятком вакцинних серотипів 18C та 19F, а також серотипу 19A, для яких імунна відповідь була вище у дітей віком 12–23 місяців.

· У дітей віком 2–5 років, які отримали одну дозу вакцини, GMC антитіл, визначене методом ELISA, за 6 вакцинними серотипами, а також серотипу 19A були схожими з тими, які досягалися після 3-дозової схеми первинної вакцинації у дітей віком до 6 місяців, але були нижче для 4 вакцинних серотипів (серотипи 1, 5, 14 та 23F). OPA GMT після введення однієї дози були схожими або перевищували такі в порівнянні з тими, що спостерігаються після 3-дозової схеми первинної вакцинації у дітей віком до 6 місяців, за винятком серотипу 5.

У другому клінічному дослідженні одна доза вакцини, введена через чотири місяці після двох доз турової вакцинації у віці 12–20 місяців, індукувала значуще збільшення GMC антитіл,

визначене методом ELISA, та OPA GMT (порівнювалася відповідь до та після введення останньої дози), що вказує на те, що дві дози турової вакцинації забезпечують адекватну первинну вакцинацію.

У третьому клінічному дослідженні було продемонстровано, що введення 2 доз вакцини з інтервалом в 2 місяці, починаючи з віку 36–46 місяців призводило до вищого GMC антитіл, визначеного методом ELISA, та OPA GMT для кожного вакцинного серотипу, а також перехресно-реактивного серотипу 19A, у порівнянні з тими, що спостерігалися через один місяць після 3-дозової схеми первинної вакцинації. Частка осіб з концентрацією антитіл ≥ 0,20 мкг/мл, визначеною методом ELISA, або титром OPA ≥ 8 для кожного вакцинного серотипу в групі турової вакцинації була порівнянною або вище, ніж у групі новонароджених, які отримали 3-дозову схему первинної вакцинації.

Довгострокове збереження антитіл після проведення первинної вакцинації та ревакцинації у немовлят або після введення 2 доз вакцини дітям старшого віку не вивчалося.

У клінічному дослідженні було продемонстровано, що дітям, які пройшли курс первинної вакцинації з трьох доз 7-валентною вакциною (PCV), СИНФЛОРИКС може безпечно вводитися як доза ревакцинації на другому році життя. Це дослідження показало, що імунна відповідь проти 7 загальних серотипів була порівнянною з відповіддю, індукованою дозою ревакцинації 7-валентною вакциною (PCV). Однак діти, які пройшли курс первинної імунізації 7-валентною вакциною (PCV), не вважатимуться щепленими проти додаткових серотипів, що містяться у вакцині СИНФЛОРИКС (1, 5, 7F). Тому у дітей цієї вікової групи неможливо передбачити ступінь та тривалість захисту проти інвазивної пневмококової інфекції та середнього отиту, спричинених цими трьома серотипами, після разової дози вакцини СИНФЛОРИКС .

Дані імуногенності у недоношених дітей

Імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС у глибоко недоношених дітей (гестаційний вік 27–30 тижнів) (N=42), недоношених дітей (гестаційний вік 31–36 тижнів) (N=82) та доношених дітей (гестаційний вік > 36 тижнів) (N=132) оцінювалася після проведення курсу 3-дозової первинної вакцинації у віці 2, 4 та 6 місяців. Імуногенність після четвертої дози (доза ревакцинації), введеної у віці 15–18 місяців, оцінювалася у 44 глибоко недоношених дітей, 69 недоношених дітей та 127 доношених дітей.

Через місяць після закінчення курсу первинної вакцинації (тобто після третьої дози) у не менш ніж 92,7% осіб досягалися концентрації антитіл ≥ 0,20 мкг/мл, визначені методом ELISA, та у не менш ніж 81,7% дітей досягалися титри OPA ≥ 8 для всіх вакцинних серотипів, за винятком серотипу 1 (не менше 58,8% з титрами OPA ≥ 8). Схожі GMC антитіл та OPA GMT спостерігалися у всіх дітей, за винятком менших GMC антитіл для серотипів 4, 5, 9V та перехресно-реактивного серотипу 19A у глибоко недоношених дітей, серотипу 9V — у недоношених дітей та менших OPA GMT для серотипу 5 у глибоко недоношених дітей. Клінічна значущість цих відмінностей невідома.

Через місяць після введення бустерної дози збільшення GMC антитіл, визначене методом ELISA, та OPA GMT спостерігалися для всіх вакцинних серотипів та перехресно-реактивного серотипу 19A, що свідчить про наявність імунологічної пам’яті. Схожі GMC антитіл та OPA GMT спостерігалися у всіх дітей, за винятком меншого OPA GMT для серотипу 5 у глибоко недоношених дітей. Загалом у не менш ніж 97,6% всіх осіб досягалася концентрація антитіл ≥ 0,20 мкг/мл, визначена методом ELISA, та у не менш ніж 91,9% досягалися титри OPA ≥ 8

для всіх вакцинних серотипів.

Імуногенність в особливих групах пацієнтів

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

У клінічному дослідженні, проведеному в Південній Африці, імуногенність вакцини СИНФЛОРИКС при застосуванні за 3-дозовою схемою первинної вакцинації (у віці 6, 10 та 14 тижнів), а потім ревакцинації (у віці 9–10 місяців) була оцінена у 70 ВІЛ-позитивних (ВІЛ /) дітей, 91 ВІЛ-негативної дитини, народженої ВІЛ-позитивною матір'ю (ВІЛ /-), та 93 ВІЛ-негативних дітей, народжених ВІЛ-негативними матерями (ВІЛ-/-). У дослідження були включені тільки ВІЛ / діти зі стадією 1 (безсимптомне захворювання) або 2 (симптоми легкого ступеня) ВІЛ-інфекції, згідно з класифікацією ВООЗ.

Для більшості вакцинних серотипів порівняння між групами не свідчило про жодні відмінності імунної відповіді після первинної вакцинації між групами ВІЛ / та ВІЛ-/- або групами ВІЛ /- та ВІЛ-/-, за винятком зазначеної тенденції до меншої відсоткової частки дітей, у яких були досягнуті титри ОРА антитіл ≥ 8, та до меншої ОРА GMT у групі ВІЛ / . Клінічна значущість цієї зниженої ОРА відповіді після первинної вакцинації невідома. Для перехресно-реактивного серотипу 19А результати не свідчили про будь-які відмінності в GMC антитіл, визначених методом ELISA, або в ОРА GMT між групами.

Бустерна доза вакцини СИНФЛОРИКС у ВІЛ / та ВІЛ /- дітей грудного віку індукувала стійке збільшення GMC антитіл, визначених методом ELISA, та ОРА GMT до кожного вакцинного серотипу та перехресно-реактивного серотипу 19А, що вказує на імунологічну відповідь на первинну вакцинацію. Відносно більшості вакцинних серотипів та серотипу 19А під час порівняння між групами не було відзначено будь-яких відмінностей між групами ВІЛ / та ВІЛ-/- або ВІЛ /- та ВІЛ-/- в GMC антитіл, визначених методом ELISA, та ОРА GMT після ревакцинації.

Результати щодо протеїну D нетипованої гемофільної палички свідчили про порівнянну імунну відповідь після первинної вакцинації та після ревакцинації в групах.

У кожній групі була відзначена стійкість імунної відповіді у віці 24–27 місяців, тобто до 15 місяців після ревакцинації.

Діти з серповидноклітинною анемією

У клінічному дослідженні, проведеному в Буркіна-Фасо, була проведена оцінка та порівняння імуногенності вакцини СИНФЛОРИКС, введеної 146 дітям з СКА (гемоглобін SS, гемоглобін SC або β-таласемія) та 143 відповідним за віком дітям без СКА. З групи дітей з СКА 48 дітей віком <6 місяців отримали первинну вакцинацію у 8, 12 та 16 тижнів, потім ревакцинацію у 9–10 місяців, у 50 дітей віком 7–11 місяців та у 48 дітей віком 12–23 місяці була розпочата турова вакцинація відповідно до їхнього віку. СКА не впливала на імунну відповідь на вакцину СИНФЛОРИКС (на кожен вакцинний серотип та серотип 19А, а також на протеїн D нетипованої гемофільної палички).

Діти з порушенням функції селезінки

Імуногенність та безпечність вакцини СИНФЛОРИКС оцінювалися в обмеженої кількості щеплених та нещеплених осіб із вродженою або набутою аплазією селезінки, порушенням функції селезінки або дефіцитом комплементу: 6 дітей віком 2–5 років та 40 дітей віком 6–17 років (вакцина СИНФЛОРИКС показана до застосування у віці до 5 років). У цьому дослідженні було показано, що вакцина СИНФЛОРИКС є імуногенною, та не було виявлено нових проблем із безпеки.

Застосування вакцини СИНФЛОРИКС *та 13-валентної вакцини PCV в курсі імунізації осіб*

У клінічному дослідженні, проведеному в Мексиці, було оцінено застосування вакцини СИНФЛОРИКС та 13-валентної вакцини PCV в курсі імунізації осіб (взаємозамінність). Немовлятам було введено 2 дози 13-валентної вакцини PCV (86 осіб) або 1 доза 13-валентної вакцини PCV і 1 доза вакцини СИНФЛОРИКС (89 осіб) з подальшим застосуванням бустерної дози вакцини СИНФЛОРИКС у віці 12-15 місяців у порівнянні з немовлятами, яким застосовували СИНФЛОРИКС за схемою 2 1.

Для більшості з 10 поширених серотипів через 1 місяць після первинної вакцинації та після ревакцинації концентрації антитіл ≥ 0,2 мкг/мл, а титри ОРА вищі граничних показників були у немовлят, які отримували як СИНФЛОРИКС, так і PCV13: ≥ 97,7 % для 8 з 10 серотипів для концентрації антитіл ≥ 0,2 мкг/мл і ≥ 92,0 % для 7 з 10 серотипів для титрів ОРА, що були вищі граничних показників. Для перехресно-реактивного серотипу 19A ці відсотки становили щонайменше 86,5 % та 88,0 % відповідно.

Під час заміни 13-валентної вакцини PCV на СИНФЛОРИКС під час первинної або бустерної вакцинації не було виявлено жодних проблем з безпеки.

Фармакокінетика. Не застосовується.

Дані доклінічних досліджень безпеки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Протипоказання.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Застосування з іншими вакцинами

СИНФЛОРИКС можна одночасно застосовувати з будь-якою з перерахованих нижче моновалентних або комбінованих вакцин [включаючи DTPa-HBV-IPV/Hib і DTPw-HBV/Hib]: вакцина для профілактики дифтерії, правця та кашлюку з ацелюлярним компонентом (DTPa), вакцина для профілактики гепатиту В (HBV), інактивована вакцина для профілактики поліомієліту (IPV), вакцина для профілактики *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), вакцина для профілактики правця, дифтерії і кашлюку з цільноклітинним компонентом (DTPw), вакцина для профілактики кору, паротиту і краснухи (MMR), вакцина для профілактики вітряної віспи, кон'югована вакцина для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи С (CRM_{197} та ТТ кон'югати), кон'югована вакцина для профілактики захворювань, що викликані менінгококами серологічної групи А, С, W-135 та Y (ТТ кон'югати), пероральні вакцини для профілактики поліомієліту (OPV) і ротавірусної інфекції. Різні вакцини слід завжди вводити в різні ін'єкційні ділянки.

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

Крім того, при одночасному застосуванні вакцини проти менінгококових серогруп А, С, W-135 і Y (кон'югат ТТ) з бустерною дозою вакцини СИНФЛОРИКС протягом другого року життя у дітей, яким попередньо вводили 3 дози вакцини СИНФЛОРИКС, спостерігалася більш низька геометрична середня концентрація антитіл (GMC) та геометричний середній титр опсонофагоцитуючої активності (OPA GMT) лише для серотипу 18С. Вплив на інші 9 серотипів не виявлено. Спостерігалось підвищення рівня антитіл у відповідь на антигени дифтерії, правця та *Haemophilus influenzae* ТТ кон'югат. Клінічна значущість цього спостереження не відома.

Застосування із системними імуносупресивними лікарськими засобами

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

Застосування з профілактичним введенням жарознижувальних лікарських засобів

Клінічні дані дозволяють припустити, що профілактичне застосування парацетамолу для зменшення частоти післявакцинальних фебрильних реакцій може знизити імунну

відповідь на вакцину СИНФЛОРИКС. Однак клінічна значущість цих даних невідома. (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності медичних імунобіологічних препаратів, у відповідних формах медичної облікової документації щодо щеплення медичний працівник має чітко зазначати торговельну назву та номер серії медичного імунобіологічного препарату, який було застосовано.

Перед вакцинацією

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

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

При призначенні первинної імунізації недоношеним немовлятам (£ 28 тижнів гестації) слід ураховувати 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 відмовлятись або її затримувати.

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

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

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

Інформація про захист, що надається вакциною

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

Слід також дотримуватися офіційних рекомендацій щодо імунізації проти дифтерії, правця та Hib.

Існує обмежений досвід, що застосування вакцини СИНФЛОРИКС призводить до захисту від пневмококових серотипів, які не входять до складу вакцини, за виключенням перехресно-

реактивного серотипу 19A (див. розділ «Імунологічні і біолологічні властивості») або нетипованої *Haemophilus influenzae*. Вакцина СИНФЛОРИКС™ не забезпечує захист проти інших мікроорганізмів.

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

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

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

Імуносупресивана терапія та імунодефіцит

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

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

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

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

Інтервал між імунізаціями пневмококовою кон'югованою вакциною (СИНФЛОРИКС) та 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною повинен становити не менше ніж 8 тижнів. Немає даних, які вказують, що введення пневмококової полісахаридної вакцини дітям,

які раніше були імунізовані вакциною СИНФЛОРИКС, може призвести до зниження відповіді на пневмококову полісахаридну або на пневмококову кон'юговану вакцину.

Профілактичне призначення жарознижувальних препаратів

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

Використання профілактичних жарознижуючих лікарських засобів рекомендується:

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

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

Жарознижуюча терапія має бути розпочата відповідно до локальних настанов.

Вакцина містить 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільна від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Не стосується цієї групи.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

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

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

Дозування

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

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

Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців:

Первинна схема вакцинації, що включає 3 дози

Рекомендована схема вакцинації, що забезпечує оптимальний захист, включає 4 дози по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят включає 3 дози, перша з яких зазвичай вводиться у 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 та може застосовуватись з 9 місяців (бажано у віці між 12 та 15 місяцями) (див. розділи *«Імунологічні і біологічні властивості», «Особливості застосування»*).

Первинна схема вакцинації, що включає 2 дози

Альтернативно, у разі введення вакцини СИНФЛОРИКС у рамках стандартної програми імунізації немовлят, може застосовуватися схема, що включає 3 дози по 0,5 мл кожна. 1-у дозу можна вводити вже у віці 6 тижнів, 2-у дозу вводять через 2 місяці. Бустерна доза рекомендується не раніше ніж через 6 місяців після останньої дози первинної схеми вакцинації та може застосовуватись з 9 місяців (бажано у віці між 12 та 15 місяціями) (див. розділ *«Імунологічні і біологічні властивості»*).

Недоношені немовлята з терміном гестації 27- 36 тижнів

У недоношених немовлят з терміном гестації щонайменше 27 тижнів, рекомендована серія імунізації для забезпечення оптимального захисту складається з 4 доз по 0,5 мл кожна. Первинна схема для немовлят складається з 3-х доз, перша з яких зазвичай вводиться у 2 місяці, з інтервалом щонайменше 1 місяць між дозами. 4-а бустерна доза рекомендується щонайменше через 6 місяців після останньої дози первинної вакцинації (див. розділ «Особливості застосування» та *«Фармакодинаміка»*).

Раніше не вакциновані немовлята старше ≥ 7 місячного віку:

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

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

Особливі групи населення

Особам з основними станами, що сприяють розвитку інвазивного пневмококового захворювання (такими як інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ),

серповидноклітинна анемія (СКА) або порушення функції селезінки), можна вводити вакцину СИНФЛОРИКС відповідно до вищезазначених схем вакцинації, за умови, що первинна схема вакцинації, що включає 3 дози буде застосовна немовлятам у період від 6 тижнів до 6 місяців (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Застосування вакцини СИНФЛОРИКС з іншими пневмококовими кон'югованими вакцинами

Наявні обмежені клінічні дані стосовно застосування вакцини СИНФЛОРИКС з 13-валентною вакциною PCV при проведенні курсу імунізації осіб (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»)

Інструкція стосовно використання вакцини

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

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

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

Перед введенням надати можливість вакцині набути кімнатної температури.

Перед застосуванням вакцину слід добре струсити.

Техніка використання попередньо наповненого шприца:

Тримайте шприц за циліндр, не за поршень

Відкрутіть кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки

Щоб приєднати голку, з'єднайте втулку з адаптером Люер-Лок і поверніть на чверть оберту за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована

Не витягайте поршень з циліндру шприца. Якщо це сталось, не вводьте вакцину

Мультидозовий флакон

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

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

Діти.

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

Передозування.

Про жоден випадок передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

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

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

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

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

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

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

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

була у тому ж діапазоні, як після вакцинації PCV.

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

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

Порушення з боку імунної системи	Дуже рідкісні	Анафілаксія
Порушення з боку нервової системи	Рідкісні	Гіпотонічно-гіпореспонсивний епізод

Особливі групи населення

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

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 4 роки

Термін придатності вакцини зазначений на етикетці та упаковці.

Після першого відкриття мультидозового флакона вакцину слід використовувати відразу.

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

Умови зберігання.

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

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

Несумісність.

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

Упаковка.

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

Суспензія для ін’єкцій у монодозовому скляному флаконі з нейтрального скла типу I, що містить монодозу препарату (0,5 мл) та у мультидозовому скляному флаконі з нейтрального скла типу I, що містить 2 дози препарату (1 мл).

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

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

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

По 100 мультидозових флаконів у картонній коробці.

Кришечка та гумова пробка поршня попередньо наповненого шприца та пробка флакона виготовлені з синтетичної гуми.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Заявник та/або представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.