

НД РБ
8352 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь № 364
от 25.09.2010

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению вакцины

СИНФЛОРИКС / SYNFLORIX

(Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная)

Торговое наименование: Синфлорикс / Synflorix

Лекарственная форма: супензия для внутримышечного введения.

Синфлорикс является конъюгированной вакциной, содержащей пневмококковые полисахариды *Streptococcus pneumoniae*, конъюгированные с белками-носителями. Основной белок-носитель – D-протеин является поверхностным белком нетипируемой *Haemophilus influenzae*. Другие белки-носители – столбнячный и дифтерийный анатоксины.

СОСТАВ 1 дозы (0,5 мл)

Действующие вещества:

Пневмококковые конъюгаты¹

(полисахарид / белок-носитель):

1. Полисахарид серотипа 1 / PD	1 мкг
2. Полисахарид серотипа 4 / PD	3 мкг
3. Полисахарид серотипа 5 / PD	1 мкг
4. Полисахарид серотипа 6B / PD	1 мкг
5. Полисахарид серотипа 7F / PD	1 мкг
6. Полисахарид серотипа 9V / PD	1 мкг
7. Полисахарид серотипа 14 / PD	1 мкг
8. Полисахарид серотипа 18C / TT	3 мкг
9. Полисахарид серотипа 19F / DT	3 мкг
10. Полисахарид серотипа 23F / PD	1 мкг

Белки-носители:

PD: протеин D *Haemophilus influenzae* 9-16 мкг²

TT: анатоксин столбнячный 5-10 мкг²

DT: анатоксин дифтерийный 3-6 мкг²

Вспомогательные вещества:

Алюминия фосфат, натрия хлорид, вода для инъекций.

¹ Пневмококковые конъюгаты представляют собой полисахариды, полученные из грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с соответствующим белком-носителем.

² Состав препарата основан на содержании полисахаридов, и индивидуальное содержание белка-носителя зависит от отношения «полисахарид / белок».

ОПИСАНИЕ

Мутный раствор после встряхивания. Разделяется при стоянии на бесцветную надосадочную жидкость и белый осадок.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вакцины для профилактики бактериальных инфекций. Вакцины для профилактики пневмококковых инфекций.

КОД АТХ: J07AL52**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*****Фармакодинамика*****Эпидемиологические данные**

Вакцина содержит 10 пневмококковых серотипов, вызывающих наибольшее число случаев (56% - 90 %) инвазивной пневмококковой инфекции в Европе у детей младше 5 лет. В данной возрастной группе серотипы 1, 5 и 7F являются причиной 3.3% - 24.1% случаев заболевания инвазивной пневмококковой инфекцией в зависимости от страны и исследуемого временного периода.

Пневмония различной этиологии является ведущей причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. По данным проспективных исследований *Streptococcus pneumoniae* является возбудителем 30-50 % случаев пневмонии.

Острый средний отит является распространенным детским заболеванием различной этиологии. 60-70% клинических эпизодов острого среднего отита может быть вызвано бактериями. *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемая *Haemophilus influenzae* являются наиболее распространенными возбудителями бактериального острого среднего отита во всем мире.

Эффективность в клинических исследованиях

В крупномасштабном двойном слепом кластерном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании фазы III/IV, проведенном в Финляндии (FinIP), дети были рандомизированы на 4 группы в соответствии с двумя схемами (двуходзовой (в возрасте 3 и 5 месяцев) или трехдозовой (в возрасте 3, 4 и 5 месяцев)) первичной вакцинации с введением ревакцинирующей дозы в возрасте 11 месяцев). Дети получали либо вакцину Синфлорикс (2/3 кластеров), либо вакцину против гепатита в качестве контроля (1/3 кластеров). В когортах «наверстывающей» вакцинации дети в возрасте 7-11 месяцев на момент введения первой дозы вакцины получали Синфлорикс или вакцину для профилактики гепатита В в соответствии с двухдозовой схемой первичной вакцинации с последующим введением бустерной дозы, а дети в возрасте 12-18 месяцев на момент введения первой дозы получали 2 дозы вакцины Синфлорикс или вакцины для профилактики гепатита А, использующейся в качестве контрольной вакцины. Период наблюдения после введения первой дозы, в среднем, составил от 24 до 28 месяцев для инвазивных инфекций и пневмонии, диагностированной в больнице. В исследовании вложенной выборки за детьми наблюдали до достижения ими возраста около 21 месяцев для оценки влияния на носоглоточное носительство и диагностированный врачом острый средний отит, о котором сообщали родители.

В крупномасштабном двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании фазы III (COMPAS – Клиническое исследование среднего

отита и пневмонии), проведенном в Аргентине, Панаме и Колумбии, дети в возрасте с 6 до 16 недель получили либо вакцину Синфлорикс, либо контрольную вакцину для профилактики гепатита В в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, после чего в возрасте 15-18 месяцев вводилась либо вакцина Синфлорикс, либо контрольная вакцина для профилактики гепатита А.

Инвазивные пневмококковые инфекции (включая сепсис, менингит, пневмонию с бактериемией и бактериемию)

Эффективность в возрастной когорте до 7 месяцев на момент включения в исследование
Была продемонстрирована эффективность вакцины в предотвращении инвазивной пневмококковой инфекции, подтвержденной культурально и вызванной вакцинными пневмококковыми серотипами, при введении вакцины Синфлорикс детям по схеме 2+1 или 3+1 в исследовании FinIP или схеме 3+1 в исследовании COMPAS (см. таблицу 1).

Таблица 1. Количество случаев инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, и эффективность вакцины (исследования FinIP и COMPAS) у детей в возрасте до 7 месяцев на момент включения в исследование, получивших не менее одной дозы вакцины (общая вакцинированная когорта)

Тип ИПИ*	FinIP				COMPAS			
	Количество случаев ИПИ		Эффективность вакцины (95% доверительный интервал)		Количество случаев ИПИ		Эффективность вакцины (95% доверительный интервал)	
Синфлорикс схема вакцинации 3+1 (N = 10 273)	Синфлорикс схема вакцинации 2+1 (N = 10 054)	Контроль ⁽²⁾ (N = 10 200)	Схема вакцинации 3+1	Схема вакцинации 2+1	Схема вакцинации 3+1 (N = 11 799)	Контроль (N = 11 799)	Схема вакцинации 3+1	
Вакцинированный серотип ИПИ ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82.8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58.3; 99.6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77.3; 100)
Серотип 6B ИПИ	0	0	5	100% (54.9; 100)	100% (54.5; 100)	0	2	-
Серотип 14 ИПИ	0	0	4	100% (39.6; 100)	100% (43.3; 100)	0	9	100% (49.5; 100)

*ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция

N – количество лиц в группе

- (1) В исследовании FinIP за исключением серотипов 6B и 14, случаи подтвержденной культурально инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинным серотипом, были зарегистрированы для серотипов 7F (1 случай в кластерах Синфлорикс 2+1), 18 C, 19F и 23 F (1 случай в каждом кластере контроля). В исследовании COMPAS в контрольной группе в дополнение к серотипам 6B и 14 были выявлены серотипы 5 (2 случая), 18 C (4 случая) и 23F (1 случай).
- (2) Объединены 2 группы кластеров контроля
- (3) $p < 0.0001$
- (4) $p = 0.0009$
- (5) в когорте согласно протоколу (АТР) эффективность вакцины составила 100% (95% доверительный интервал: 74,3 – 100; 0 случаев по сравнению с 16)

В целом, наблюдаемая эффективность вакцины против подтвержденной культурально инвазивной пневмококковой инфекции в исследовании FinIP составила 100% (95% доверительный интервал: 85,6 – 100,0; 0 по сравнению с 14 случаями) для схемы вакцинации 3+1; 85,8% (95% доверительный интервал: 49,1 – 97,8, 2 случая против 14) для схемы вакцинации 2+1 и 93,0% (95% доверительный интервал, 74,9 – 98,9; 2 случая против 14) независимо от схемы первичной вакцинации. Эффективность в исследовании COMPAS составила 66,7% (95% доверительный интервал: 21,8 – 85,9; 7 случаев по сравнению с 21).

Эффективность после «наверстывающей» вакцинации

Среди 15 447 детей в когортах «наверстывающей» вакцинации в группе Синфлорикс не было выявлено ни одного случая подтвержденной культурально инвазивной пневмококковой инфекции, в то время как в группе контроля было зарегистрировано 5 случаев инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами (серотипы 4, 6B, 7F, 14 и 19F).

Пневмония

Эффективность в отношении пневмонии оценивалась в клиническом исследовании COMPAS. Средняя продолжительность наблюдения после проведения вакцинации начиная с 2-х недель после введения дозы 3 в когорте согласно протоколу (АТР) составила 23 месяца (диапазон от 0 до 34 месяцев) для промежуточного анализа и 30 месяцев (диапазон от 0 до 44 месяцев) для заключительного анализа. По окончании указанных периодов, относящихся к промежуточному и заключительному анализу, средний возраст детей составил 29 месяцев (диапазон от 4 до 41 месяца) и 36 месяцев (диапазон от 4 до 50 месяцев), соответственно. Удельный вес лиц, получивших бустерную дозу в когорте АТР, составил 92,3% в обоих анализах.

Эффективность вакцины Синфлорикс в профилактике первого эпизода вероятной бактериальной внебольничной пневмонии, начиная с 2-х недель после введения третьей дозы, была продемонстрирована в промежуточном анализе событий (согласно первичной цели исследования) в когорте АТР ($p \leq 0.002$). Вероятная бактериальная внебольничная пневмония определялась как рентгенологически подтвержденный случай внебольничной пневмонии, при которой при рентгенологическом исследовании наблюдается либо альвеолярный инфильтрат/плевральный выпот, либо неальвеолярные инфильтраты при условии выявления уровня С-реактивного белка (СРБ) не менее 40 мг/л.

Эффективность вакцины в отношении вероятной бактериальной внебольничной пневмонии, продемонстрированная в промежуточном анализе, представлена в нижеследующей таблице (таблица 2).

Таблица 2. Количество и процентное соотношение лиц с первыми эпизодами вероятной бактериальной внебольничной пневмонии, наблюдаемыми начиная с 2-х недель после введения третьей дозы вакцины Синфлорикс или контрольной вакцины и эффективность вакцины (когорта АТР)

Синфлорикс N = 10 295		Контрольная вакцины N = 10 201		Эффективность вакцины
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2.3%	304	3.0%	22.0% (95 % доверительный интервал: 7.7; 34.2)

N = количество лиц в группе

n/% количество/процентное соотношение лиц, у которых регистрировался первый эпизод вероятной бактериальной внебольничной пневмонии в любое время, начиная с двух недель после введения третьей дозы

В промежуточном анализе (АТР когорта) эффективность вакцины в отношении первого эпизода внебольничной пневмонии с альвеолярным инфильтратом или плевральным выпотом (определение пневмонии ВОЗ) составила 25,7% (95% доверительный интервал: 8.4; 39.6), в отношении первого эпизода клинически подозреваемой внебольничной пневмонии, направляемой на рентгенологическое подтверждение – 6,7% (95% доверительный интервал: 0.7; 12.3).

В заключительном анализе (когорта АТР) эффективность вакцины (первый эпизод) в отношении бактериальной внебольничной пневмонии составила: в отношении вероятной бактериальной внебольничной пневмонии 18.2% (95% доверительный интервал: 4.1; 30.3), в отношении пневмонии по определению ВОЗ – 22,4 % (95% доверительный интервал: 5.7; 36.1) и в отношении клинически подозреваемой пневмонии – 7.3 % (95% доверительный интервал: 1.6; 12.6). Эффективность вакцинации против бактериемической пневмококковой пневмонии или эмпиемы, вызванной вакцинными серотипами, составила 100% (95% доверительный интервал: 41.9; 100). Защитная эффективность в отношении бактериальной внебольничной пневмонии до введения бустерной дозы и в момент ее введения или после нее составила 13,6% (95% доверительный интервал: -11.3; 33.0) и 21.7% (95% доверительный интервал: 3.4; 36.5), соответственно. Защитная эффективность в отношении внебольничной пневмонии по определению ВОЗ составила 15.1 % (95% доверительный интервал: -15.5; 37.6) и 26.3% (95% доверительный интервал: 4.4; 43.2), соответственно. Снижение частоты вероятной бактериальной внебольничной пневмонии или внебольничной пневмонии с альвеолярным инфильтратом или плевральным выпотом было наибольшим у детей в возрасте младше 36 месяцев (эффективность вакцины 20.6% (95% доверительный интервал: 6.5; 32.6) и 24.2% (95% доверительный интервал: 7.4; 38.0). Результаты эффективности вакцины у детей в возрасте старше 36 месяцев свидетельствуют об ослабевании защиты. Длительность сохранения защиты в отношении вероятной бактериальной внебольничной пневмонии и

внебольничной пневмонии по определению ВОЗ у детей в возрасте старше 36 месяцев в настоящее время не установлены.

Результаты исследования COMPAS, проведенного в Латинской Америке, следует интерпретировать с осторожностью в связи с возможными различиями в эпидемиологии пневмонии в различных географических регионах.

В исследовании FinIP эффективность вакцины в снижении случаев пневмонии, диагностированной в больнице (по кодам МКБ 10 для пневмонии) составила 26.7% (95% доверительный интервал: 4.9; 43.5) для схемы вакцинации 3+1 и 29.3% (95% доверительный интервал: 7.5; 46.3) для схемы вакцинации 2+1. При «наверстывающей вакцинации» эффективность вакцины составила 33.2% (95% доверительный интервал: 3.0; 53.4) в когорте детей в возрасте 7-11 месяцев и 22.4% (95% доверительный интервал: -8.7; 44.8) в когорте детей в возрасте 12-18 месяцев.

Острый средний отит

Было проведено 2 исследования эффективности, COMPAS и POET (исследование эффективности профилактики среднего отита пневмококковой этиологии), в которых соответственно изучались пневмококковая конъюгированная вакцина, содержащая протеин D (Синфлорикс) и исследовательская 11-валентная конъюгированная вакцина (которая дополнительно содержит серотип 3).

В исследовании COMPAS 7 214 лиц (общая вакцинированная когорта) были включены в анализ эффективности профилактики острого среднего отита, 5 989 из которых были включены в когорту ATP (таблица 3).

Таблица 3. Эффективность вакцины в отношении острого среднего отита⁽¹⁾ в исследовании COMPAS

Тип или возбудитель острого среднего отита	Эффективность вакцины (95% доверительный интервал)
	ATP ⁽²⁾
Острый средний отит, подтвержденный клинически	16.1% (-1.1; 30.4) ⁽³⁾
Любой пневмококковый серотип	56.1% (13.4; 77.8)
10 пневмококковых серотипов, входящих в состав вакцины	61.7% (17.0; 86.9)
Нетипируемая <i>Haemophilus influenzae</i>	15.0% ⁽⁴⁾ (-83.8; 60.7)

(1) первый эпизод

(2) максимальный период последующего наблюдения составил 40 месяцев, начиная с двух недель после введения третьей дозы курса первичной вакцинации

(3) не является статистически значимым на основе заранее определенных критериев (односторонняя величина $p = 0.032$). Однако в общей вакцинированной когорте эффективность вакцины в отношении первого клинического эпизода острого среднего отита составила 19% (95% ДИ: 4.4; 31.4).

(4) не является статистически значимым

В другом большом рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности профилактики среднего отита пневмококковой этиологии РОЕТ, проведенном в Чешской Республике и в Словакии, 4 907 младенцев (АТР когорта) были иммунизированы 11-валентной вакциной, проходившей клинические испытания (11Pn-PD) и содержавшей 10 серотипов вакцины Синфлорикс (вместе с серотипом 3, для которого эффективность не была продемонстрирована), или контрольной вакциной (вакцина против гепатита А) в соответствии с графиком вакцинации (в 3, 4, 5 и 12-15 месяцев).

Эффективность вакцины 11 Pn-PD в отношении предотвращения возникновения первого эпизода острого среднего отита, вызванного вакцинным серотипом, составила 52.6% (95% доверительный интервал (ДИ): 35.0;65.5). Специфическая эффективность в отношении предотвращения первого эпизода острого среднего отита была продемонстрирована для серотипов 6B (86.5%, 95% ДИ: 54.9;96.0), 14 (94.8%, 95% ДИ: 61.0;99.3), 19F (43.3%, 95% ДИ: 6.3;65.4) и 23F (70.8%, 95% ДИ: 20.8;89.2). Для других вакцинных серотипов число случаев острого среднего отита было слишком ограниченным для возможности сделать какой-либо вывод об эффективности. Эффективность против любого эпизода острого среднего отита, вызванного любым пневмококковым серотипом, составила 51.5% (95% ДИ: 36.8;62.9). Эффективность вакцины в отношении первого эпизода острого среднего отита, вызванного нетипируемой *Haemophilus influenzae*, составила 31.1 % (95% ДИ: -3.7; 54.2, не является значимым). Эффективность в отношении любого эпизода острого среднего отита, вызванного нетипируемой *Haemophilus influenzae*, составила 35.3 % (95% ДИ: 1.8; 57.4). Эффективность вакцины против любого клинического эпизода среднего отита независимо от этиологии составила 33.6% (95% ДИ: 20.8; 44.3).

На основе концепции «иммунологического моста» ожидается, что, с учетом данных функционального вакцинального ответа (ОРА) на 11-валентную вакцину, использованную в исследовании РОЕТ, Синфлорикс обеспечивает аналогичную защитную эффективность против острого среднего отита пневмококковой этиологии.

Увеличения частоты случаев острого среднего отита, вызванного другими бактериальными патогенами или невакцинными/не связанными с вакцинными серотипами, ни в исследовании COMPAS (на основе нескольких полученных сообщений), ни в исследовании РОЕТ не наблюдалось.

Эффективность в отношении диагностированного врачом острого среднего отита, о котором сообщали родители, исследовалась в исследовании вложенной выборки в рамках исследования FinIP. Эффективность вакцины составила 6,1% (95% ДИ: -2.7; 14.1) для схемы вакцинации 3+1 и 7,4% (95% ДИ: -2.8; 16.6) для схемы вакцинации 2+1 для данного показателя острого среднего отита у вакцинированной когорты детей.

Влияние на носоглоточное носительство

Влияние вакцины Синфлорикс на носоглоточное носительство изучалось в двух двойных слепых рандомизированных исследованиях с использованием неактивного контроля – в исследовании вложенной выборки в рамках FinIP в Финляндии (5 023 лиц) и COMPAS (1700 лиц).

В обоих исследованиях Синфлорикс снижал носительство вакцинных типов при явном увеличением невакцинных серотипов (за исключением связанных с вакцинными) после введения бустерной дозы. Результаты не являлись статистически значимыми для всех

анализов, проведенных в рамках исследования COMPAS. Однако, в целом, наблюдалась тенденция к снижению общего пневмококкового носительства.

В обоих исследованиях наблюдалось значительное снижение носительства индивидуальных серотипов 6B и 19F. В исследовании вложенной выборки в рамках финского исследования также наблюдалось значительное снижение носительства индивидуальных серотипов 14 и 23F, а в случае первичной вакцинации из трех доз – снижение носительства перекрестного реактивного серотипа 19A.

В клиническом исследовании была проведена оценка носоглоточного носительства у ВИЧ-положительных детей ($N = 83$) и ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями ($N = 101$), и сравнение с ВИЧ-отрицательными детьми, рожденными ВИЧ-отрицательными матерями ($N = 100$). Воздействие ВИЧ или наличие ВИЧ-инфекции не изменяли влияние вакцины Синфлорикс на носительство пневмококков до возраста 24–27 месяцев, т.е. в течение периода до 15 месяцев после ревакцинации.

Задатная эффективность по данным пост-маркетингового наблюдения

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

Таблица 4: Сводная информация по эффективности вакцины Синфлорикс в профилактике ИПИ в Бразилии

Тип ИПИ ⁽¹⁾	Скорректированная эффективность ⁽²⁾ % (95 % ДИ)
ИПИ, обусловленная любым вакцинным серотипом ⁽³⁾	83,8 % (65,9; 92,3)
- Инвазивная пневмония или бактериемия	81,3 % (46,9; 93,4)
- Менингит	87,7 % (61,4; 96,1)
ИПИ, обусловленная отдельными серотипами ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8 % (23,8; 96,1)
- 14	87,7 % (60,8; 96,1)
- 19A	82,2 % (10,7; 96,4)

(1) ИПИ, подтвержденная посевом или ПЦР

(2) Скорректированная эффективность отражает процентное уменьшение ИПИ в группе вакцинированных Синфлорикс по сравнению с группой невакцинированных с контролем вмешивающихся факторов.

(3) Подтвержденные посевом или ПЦР случаи, обусловленные серотипами 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F, вносящие вклад в анализ.

(4) Отдельные серотипы, для которых была достигнута статистическая значимость в анализе эффективности в реальной практике с контролем вмешивающихся факторов (поправку на множественность сравнений не проводили).

В Финляндии вакцина Синфорикс была внедрена в НПИ с использованием схемы вакцинации 2+1 у детей грудного возраста (в возрасте 3, 5 месяцев и ревакцинирующая доза в 12 месяцев) и без проведения наверстывающей вакцинации. Сравнение данных до и после внедрения в НПИ свидетельствует о значимом уменьшении частоты встречаемости любой подтвержденной посевом ИПИ, ИПИ, вызванной любым вакцинным серотипом, и ИПИ, вызванной серотипом 19A.

Таблица 5: Частота встречаемости ИПИ и соответствующее снижение частоты встречаемости в Финляндии

ИПИ	Заболеваемость на 100 000 человеко-лет		Относительное уменьшение частоты встречаемости ⁽¹⁾ % (95 % ДИ)
	До внедрения в НПИ	После внедрения в НПИ	
Любая, подтвержденная посевом	62,9	12,9	80 % (72; 85)
Любая, вызванная вакцинным серотипом ⁽²⁾	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Вызванная серотипом 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

(1) Относительное уменьшение частоты встречаемости указывает, насколько уменьшилась заболеваемость ИПИ у детей в возрасте ≤ 5 лет в когорте Синфорикс (в течение 3 лет после внедрения в НПИ) в сравнении с подобанными по возрасту и сезону ретроспективными когортами невакцинированных (каждая наблюдалась в течение 3 лет до внедрения Синфорикс в НПИ)

(2) Подтвержденные посевом случаи, обусловленные серотипами 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F, которые внесли вклад в анализ.

В Квебеке (Канада) после 4,5 лет применения семивалентной вакцины Превенар Синфорикс был включен в программу иммунизации детей (2 дозы первичной вакцинации у детей в возрасте до 6 месяцев и бустерная доза в возрасте 12 месяцев). На основании 1,5 лет наблюдения, последовавших за введением вакцины Синфорикс в программу иммунизации (вакцинация охватывала 90% детей данной возрастной группы, которым показана иммунизация), наблюдалось снижение частоты возникновения инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами (в основном за счет изменения частоты заболеваний, вызванных серотипом 7F), при этом не наблюдалось увеличения частоты инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной невакцинными серотипами. В целом, частота возникновения инвазивной пневмококковой инфекции составила 35/100 000 человеко-лет в когортах вакцинации Синфорикс и 64/100 000 человеко-лет в когортах вакцинации семивалентной вакциной Превенар, что представляет собой статистически значимую разницу ($p = 0,03$). Сделать выводы о наличии прямой причинно-следственной связи на основании наблюдательных исследований подобного типа не представляется возможным.

Данные по иммуногенности

Сравнимость по иммунологической эффективности с семивалентной вакциной Превенар

В соответствии с рекомендациями ВОЗ до регистрации вакцины Синфорикс оценка ее потенциальной эффективности в профилактике инвазивной пневмококковой инфекции

проводилась на основе сравнения иммунной реакции на 7 серотипов, входящих в состав вакцины Синфлорикс и другой пневмококковой конъюгированной вакцины, для которой ранее была оценена защитная эффективность (семивалентная вакцина Превенар). Также оценивалась иммунная реакция на три дополнительных серотипа вакцины Синфлорикс, не входящих в состав вакцины Превенар.

В прямом сравнительном исследовании с 7-валентной вакциной Превенар было продемонстрировано, что иммунная реакция для всех серотипов (измеренная методом ELISA), индуцированная вакциной Синфлорикс, не уступает таковой для вакцины Превенар, за исключением серотипов 6B и 23F (верхняя граница доверительного интервала 96.5% при разнице между группами >10%) (Таблица 6). Для серотипов 6B и 23F, соответственно, у 65.9% и 81.4% детей, вакцинированных в 2, 3 и 4 месяца, достигался пороговый уровень антител (т.е. 0.20 мкг/мл) через один месяц после введения третьей дозы вакцины Синфлорикс по сравнению с 79.0% и 94.1% детей после введения трех доз 7-валентной вакцины Превенар. Клиническая значимость данных различий не известна, поскольку эффективность вакцины Синфлорикс в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных серотипом 6B (см. таблицу 1), была продемонстрирована в двойном слепом клиническом исследовании с использованием кластерной рандомизации.

Количество вакцинированных лиц, у которых достигался порог для трех дополнительных серотипов вакцины Синфлорикс (1, 5 и 7F) составляло 97.3%, 99.0% и 99.5%, соответственно, и как минимум, не уступало совокупной иммунной реакции, индуцированной семивалентной вакциной Превенар, в отношении 7 общих серотипов (95.8%).

Таблица 6: Сравнительный анализ семивалентной вакцины Превенар и вакцины Синфлорикс в отношении количества лиц с концентрациями антител ≥ 0.20 мкг/мл через один месяц после введения 3-й дозы

Антитело	Синфлорикс		Семивалентная вакцина Превенар		Разница в % ≥ 0.20 мкг/мл (семивалентная вакцина Превенар минус Синфлорикс)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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

Средние геометрические концентрации (GMCs) антител после первичной вакцинации, индуцированные вакциной Синфлорикс в отношении семи общих серотипов, были ниже, чем концентрации, индуцированные семивалентной вакциной Превенар. GMCs перед

ревакцинацией (через 8-12 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации) были в целом схожими для обеих вакцин. После введения ревакцинирующей дозы GMCs, индуцированные вакциной Синфлорикс, были ниже для большинства серотипов, входящих в состав семивалентной вакцины Превенар.

В этом же исследовании было показано, что Синфлорикс индуцирует выработку функциональных антител ко всем серотипам вакцины. Для каждого из общих семи серотипов у 87.7% - 100% лиц, иммунизированных вакциной Синфлорикс, и у 92.1% - 100% лиц, иммунизированных семивалентной вакциной Превенар, через месяц после введения третьей дозы достигался титр опсонофагоцитирующей активности (OPA) ≥ 8 . Различие между обеими вакцинами с точки зрения процентного соотношения субъектов с титрами OPA ≥ 8 составляло <5% для всех общих серотипов, включая 6B и 23F. Средние геометрические титры (GMTs) антител OPA, индуцированные вакциной Синфлорикс после первичной вакцинации и ревакцинации, были ниже титров, индуцированных 7-валентной вакциной Превенар, для семи общих серотипов, за исключением серотипа 19F. Для серотипов 1, 5 и 7F количество лиц, иммунизированных вакциной Синфлорикс, с титром OPA ≥ 8 составило, соответственно, 65.7%, 90.9% и 99.6% после первичного курса вакцинации и 91.0%, 96.3% и 100% после ревакцинации. Ответ OPA на серотипы 1 и 5 был менее выражен, чем ответ для каждого другого серотипа. Значение данных результатов для защитной эффективности неизвестно. Иммунный ответ на серотип 7F находился в том же диапазоне, что и для семи серотипов, общих для обеих вакцин.

Было также продемонстрировано, что Синфлорикс индуцирует иммунный ответ в отношении перекрестно реагирующего серотипа 19A у 48,8 % (95 % ДИ: 42,9; 54,7) вакцинированных, достигающий OPA титра ≥ 8 через один месяц после введения ревакцинирующей дозы.

Введение четвертой дозы (бустерной дозы) на втором году жизни вызвало анамнестический иммунный ответ, измеренный методом ELISA и анализом OPA, к вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19A, что демонстрирует индукцию иммунной памяти после первичного курса вакцинации из трех доз.

Дополнительные данные по иммуногенности

Дети в возрасте с 6 недель до 6 месяцев

Схема первичной вакцинации из трех доз

В клинических исследованиях была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс после 3-дозового курса первичной вакцинации (6941 человек), проведенного в соответствии с различными схемами (включая в возрасте 6-10-14 недель, 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6 месяцев), и после введения четвертой (ревакцинирующей) дозы (5645 человек) не раньше, чем через 6 месяцев после введения последней дозы курса первичной вакцинации, и в возрасте от 9 месяцев и старше. В целом, для различных схем вакцинации наблюдались сравнимые иммунные ответы на вакцинацию, хотя несколько более высокая иммунная реакция отмечалась для схемы вакцинации в 2-4-6 месяцев.

Схема первичной вакцинации из двух доз

В клинических исследованиях была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс после 2-дозового курса первичной вакцинации (470 человек), проведенного в соответствии с различными схемами (в возрасте 6-14 недель, 2-4 или 3-5 месяцев), и после введения третьей (ревакцинирующей) дозы (470 человек) не раньше, чем через 6 месяцев после

введения последней дозы курса первичной вакцинации, и в возрасте от 9 месяцев и старше.

В клиническом исследовании была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс при применении 2-дозовой или 3-дозовой схемы первичной вакцинации у участников исследования в четырех странах Европы.

Несмотря на то, что значимой разницы в процентном соотношении лиц с концентрацией антител $\geq 0,20$ мкг/мл (ELISA) между двумя группами не наблюдалось, процент был ниже для серотипов 6B и 23F по сравнению с другими вакциниыми серотипами (см. таблицу 7 и таблицу 8). Количество детей с титрами OPA ≥ 8 в группе двухдозовой схемы вакцинации по сравнению с группой трехдозовой схемы вакцинации было ниже для серотипов 6B, 18C и 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% и 88,9%, 96,2% и 97,7% для двухдозовой и трехдозовой схемы вакцинации, соответственно). В целом, устойчивость иммунного ответа до ревакцинации в возрасте 11 месяцев была ниже у детей, прошедших курс первичной вакцинации из двух доз. При обеих схемах вакцинации для каждого вакциниального серотипа наблюдалась бустерная реакция, свидетельствующая об иммунологическом примирении (см. таблицу 7 и таблицу 8). После ревакцинации в группе двухдозовой схемы вакцинации меньшее количество детей с титрами OPA ≥ 8 наблюдалось для серотипов 5 (87,2% по сравнению с 97,5% для трехдозовой схемы вакцинации) и 6B (81,1% по сравнению с 90,3%), все остальные результаты были сопоставимы.

Таблица 7. Процентное соотношение лиц, прошедших курс первичной вакцинации из двух доз, с концентрацией антител $\geq 0,20$ мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после ревакцинации

Антитело	$\geq 0,20$ мкг/мл (ELISA)					
	После первичной вакцинации			После ревакцинации		
	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ		
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

Таблица 8. Процентное соотношение лиц, прошедших курс первичной вакцинации из трех доз, с концентрацией антител $\geq 0,20$ мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после ревакцинации

Антитело	$\geq 0,2$ мкг/мл (ELISA)

	После первичной вакцинации			После ревакцинации		
	%	95 % ДИ		%	95 % ДИ	
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-6В	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-18С	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

Что касается перекрестно реагирующего серотипа 19A, сходные средние геометрические концентрации антител, определенные методом ELISA, наблюдались после первичной вакцинации и после ревакцинации при использовании 2-дозовой схемы (0,14 мкг/мл (95 % ДИ: 0,12; 0,17) и 0,73 мкг/мл (95 % ДИ: 0,58; 0,92)) и 3-дозовой схемы (0,19 мкг/мл (95 % ДИ: 0,16; 0,24) и 0,87 мкг/мл (95 % ДИ: 0,69; 1,11)). Процент пациентов с ОРА титрами ≥ 8 и GMTs, наблюдавшиеся после первичной вакцинации и ревакцинации, были ниже при применении 2-дозовой схемы, чем при применении 3-дозовой схемы. При применении обеих схем был отмечен ответ на ревакцинацию, свидетельствующий об иммунологическом примирении.

Клинические последствия более низкого иммунного ответа после курса первичной вакцинации и ревакцинации в группе двухдозовой схемы первичной вакцинации не известны.

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, была оценена иммуногенность вакцины Синфлорикс после 3-дозовой (в возрасте 6-10-14 недель) или 2-дозовой (в возрасте 6–14 недель) первичной вакцинации и последующей ревакцинации в возрасте 9–10 месяцев. После первичной вакцинации процент участников, у которых было достигнуто пороговое значение концентрации антител и с титрами ОРА ≥ 8 к вакцинным серотипам, был одинаковым после 2-дозовой и 3-дозовой вакцинации, за исключением более низкого процента лиц с титром ОРА к серотипу 14. GMCs и ОРА GMTs антител были ниже после 2-дозовой первичной вакцинации для большинства вакцинных серотипов.

Для перекрестно реагирующего серотипа 19A у одинакового процента участников исследования было достигнуто пороговое значение концентрации антител и титры ОРА ≥ 8 , также после первичной вакцинации в обеих группах были отмечены одинаковые GMCs антител и ОРА GMT. В целом, перед ревакцинацией устойчивость иммунного ответа была менее выраженной в группе 2-дозовой первичной вакцинации по сравнению с группой 3-дозовой первичной вакцинации для большинства вакцинных серотипов и была схожей для серотипа 19A.

Ревакцинация в возрасте 9–10 месяцев

В исследовании, проведенном в Южной Африке, ревакцинирующая доза, введенная в возрасте 9–10 месяцев, вызывала выраженное увеличение GMCs антител и OPA GMTs к каждому вакцинному серотипу и серотипу 19A в группах 2-дозовой и 3-дозовой первичной вакцинации, что указывает на иммунологическое примирение.

Ревакцинация в 9–12 месяцев в сравнении с ревакцинацией в 15–18 месяцев

В клиническом исследовании, проведенном в Индии, оценка ревакцинирующей дозы, введенной в возрасте 9–12 или 15–18 месяцев соответственно 66 и 71 ребенку после первичной вакцинации в 6, 10 и 14 недель, не указывала на наличие различий между группами в отношении GMCs антител. В группе, ревакцинированной в возрасте 15–18 месяцев, наблюдались более высокие OPA GMTs к большинству вакцинных серотипов и серотипу 19A. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна.

Иммунная память

В ходе последующего наблюдения за лицами, принимавшими участие в Европейском исследовании, оценившем двухдозовый и трехдозовый режимы вакцинации, было продемонстрировано сохранение антител у детей в возрасте 36–46 месяцев, прошедших двухдозовый курс первичной вакцинации с последующей ревакцинацией, при этом не менее 83,7% детей оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19A. В группе, прошедшей трехдозовый курс первичной вакцинации с последующей ревакцинацией, не менее 96,5% детей оставались серопозитивными к вакцинным серотипам и 86,4% – к серотипу 19A. После введения однократной дозы Синфлорикс на четвертом году жизни в качестве провокационной дозы кратное увеличение GMCs антител (ELISA) и OPA GMTs до и после вакцинации было одинаковым у первично вакцинированных по 2-дозовой и 3-дозовой схеме. Эти результаты свидетельствуют об иммунологической памяти у первично вакцинированных лиц ко всем вакцинным серотипам и перекрестно реагирующему серотипу 19A.

Ранее не вакцинированные дети в возрасте с 7 месяцев

Иммунный ответ, индуцированный вакциной Синфлорикс, у ранее не вакцинированных детей старшего возраста оценивался в трех клинических исследованиях.

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

- Дети в возрасте 7–11 месяцев получили 2 дозы первичной вакцинации с последующей ревакцинирующей дозой на втором году жизни. Иммунный ответ после ревакцинирующей дозы вакцины Синфлорикс в данной возрастной группе был в целом схож с таковым, наблюдаемым после ревакцинирующей дозы у детей, которым вводились 3 дозы вакцины в возрасте до 6 месяцев.
- У детей в возрасте 12–23 месяцев иммунный ответ, индуцированный двумя дозами вакцины Синфлорикс, был сравним с таковым, наблюдаемым после введения трех доз детям в возрасте до 6 месяцев, за исключением вакцинных серотипов 18C и 19F, а также серотипа 19A, для которых иммунный ответ был выше у детей в возрасте 12–23 месяцев.
- У детей в возрасте 2–5 лет, получивших одну дозу вакцины Синфлорикс, GMCs антител (ELISA) по 6 вакцинным серотипам, а также серотипу 19A были схожими

с теми, которые достигались после трехдозового курса первичной вакцинации у детей в возрасте младше 6 месяцев, но были ниже для 4 вакцинных серотипов (серотипы 1, 5, 14 и 23F). OPA GMTs после введения одной дозы были схожими или превышали таковые по сравнению с наблюдаемыми после трехдозового курса первичной вакцинации у детей в возрасте младше 6 месяцев, за исключением серотипа 5.

Во втором клиническом исследовании одна доза вакцина Синфлорикс, введенная через 4 месяца после двух доз наверстывающей вакцинации в возрасте 12-20 месяцев, индуцировала значимое увлечение GMCs антител (ELISA) и OPA GMTs (сравнивался ответ до и после введения последней дозы), что указывает на то, что две дозы наверстывающей вакцинации обеспечивают адекватную первичную вакцинацию.

В третьем клиническом исследовании было продемонстрировано, что введение двух доз вакцины с интервалом в два месяца, начиная с возраста 36-46 месяцев приводило к более высоким GMCs антител (ELISA) и OPA GMTs для каждого вакцинного серотипа, а также перекрестно реагирующего серотипа 19A, по сравнению с теми, которые наблюдались через один месяц после трехдозового курса первичной вакцинации. Удельный вес детей с концентрацией антител $\geq 0,20$ мкг/мл (ELISA) или титром OPA ≥ 8 для каждого вакцинного серотипа в группе «наверстывающей вакцинации» был сравнимым или выше, чем в группе новорожденных, прошедших курс первичной вакцинации из трех доз.

Долгосрочное сохранение антител после проведения первичной вакцинации и ревакцинации у младенцев или после введения двух доз вакцины детям более старшего возраста не изучалась.

В клиническом исследовании было продемонстрировано, что детям, прошедшим курс первичной вакцинации из трех доз 7-валентной вакцины Превенар, Синфлорикс может безопасно вводиться в качестве ревакцинирующей дозы на втором году жизни. Данное исследование показало, что иммунный ответ в отношении 7 общих серотипов был сравним с таковым, индуцированным ревакцинирующей дозой 7-валентной вакцины Превенар. Однако дети, которые прошли курс первичной иммунизации 7-валентной вакциной Превенар, не будут считаться привитыми против дополнительных серотипов, содержащихся в вакцине Синфлорикс (1, 5, 7F). В связи с этим у детей данной возрастной группы невозможно предсказать степень и продолжительность защиты против инвазивной пневмококковой инфекции и среднего отита, вызванных этими тремя серотипами, после однократной дозы вакцины Синфлорикс.

Данные иммуногенности у недоношенных детей

Иммуногенность вакцины Синфлорикс у глубоко недоношенных детей (гестационный период 27-30 недель) (N=42), недоношенных детей (гестационный период 31-36 недель) (N=82) и доношенных детей (гестационный период > 36 недель) (N=132) оценивалась после проведения курса первичной вакцинации из трех доз в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Иммуногенность после четвертой дозы (ревакцинирующая доза), введенной в возрасте 15-18 месяцев, оценивалась у 44 глубоко недоношенных детей, 69 недоношенных детей и 127 доношенных детей.

Через месяц после окончания курса первичной вакцинации (т.е. после третьей дозы) у не менее 92,7% лиц достигались концентрации антител $\geq 0,2$ мкг/мл (ELISA) и у не менее 81,7% детей достигались титры OPA ≥ 8 для всех вакцинных серотипов, за исключением серотипа 1 (не менее 58,8% с титрами OPA ≥ 8). Схожие GMCs антител и OPA GMTs наблюдались у всех детей, за исключением более низких GMCs антител для серотипов 4,

5, 9V и перекрестно реагирующего серотипа 19A у глубоко недоношенных детей, серотипа 9V – у недоношенных детей и более низких OPA GMTs для серотипа 5 у глубоко недоношенных детей. Клиническая значимость данных результатов не известна.

Через месяц после введения бустерной дозы увеличение GMCs антител (ELISA) и OPA GMTs наблюдались для всех вакцинных серотипов и перекрестно реагирующего серотипа 19A, что свидетельствует о наличии иммунологической памяти. Схожие GMCs антител и OPA GMTs наблюдались у всех детей, за исключением более низкого GMT OPA для серотипа 5 у глубоко недоношенных детей. В целом, у не менее 97,6% всех лиц достигалась концентрация антител $\geq 0,2$ мкг/мл (ELISA) и у не менее 91,9% достигались титры OPA ≥ 8 для всех вакцинных серотипов.

Иммуногенность в особых группах пациентов

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

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

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

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

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

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

Дети с серповидно-клеточной анемией

В клиническом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо, была проведена оценка и сравнение иммуногенности вакцины Синфлорикс, введенной 146 детям с СКА (гемоглобин SS, гемоглобин SC или β -талассемия) и 143 соответствующим по возрасту детям без СКА. Из группы детей с СКА 48 детей в возрасте < 6 месяцев получили

первичную вакцинацию в 8, 12 и 16 недель, затем ревакцинацию в 9–10 месяцев, у 50 детей в возрасте 7–11 месяцев и у 48 детей в возрасте 12–23 месяца была начата наверстывающая вакцинация в соответствии с их возрастом. СКА не влияла на иммунный ответ на вакцину Синфлорикс (на каждый вакцинный серотип и серотип 19A, а также на протеин D).

Дети с нарушением функции селезенки

Иммуногенность и безопасность вакцины Синфлорикс оценивались у ограниченного количества привитых и непривитых лиц с врожденным или приобретенным отсутствием селезенки, нарушением функции селезенки или дефицитом комплемента: 6 детей в возрасте 2–5 лет и 40 детей в возрасте 6–17 лет (вакцина Синфлорикс показана к применению в возрасте до 5 лет). В этом исследовании было показано, что вакцина Синфлорикс является иммуногенной, и не было обнаружено новых проблем по безопасности.

ПОКАЗАНИЯ

Активная иммунизация детей в возрасте с 6 недель до 5 лет для профилактики инвазивных инфекций, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*. Информация о формировании защитного иммунитета в отношении специфических пневмококковых серотипов представлена в разделах «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства».

Вакцину Синфлорикс следует применять в соответствии с официальными рекомендациями с учетом значимости пневмококковых заболеваний в различных возрастных группах, а также вариабельности эпидемиологических данных в различных географических регионах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам, или любым белкам-носителям.

Как и при применении других вакцин, введение вакцины Синфлорикс следует отложить у лиц в острый период заболевания, сопровождающийся тяжелым лихорадочным состоянием. Однако при наличии незначительной инфекции, такой как простуда, вакцинацию откладывать не следует.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Вакцина Синфлорикс не предназначена для применения у взрослых. Данных о применении вакцины у женщин в период беременности или лактации не получено. Данные репродуктивных исследований у животных отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Схемы вакцинации

Схема иммунизации вакциной Синфлорикс должна основываться на официальных рекомендациях.

Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев

Первичная иммунизация тремя дозами

Рекомендованная схема иммунизации, обеспечивающая оптимальный уровень защиты, состоит из 4 доз по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз, первая из которых, как правило, вводится в возрасте 2-х месяцев, а последующие – с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Первую дозу можно вводить в возрасте с 6 недель. Ревакцинирующую дозу (четвертую дозу) рекомендуется вводить не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичного курса иммунизации; она может быть введена в возрасте 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте между 12 и 15 месяцами) (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Первичная иммунизация двумя дозами

В случае, когда Синфлорикс назначается в рамках плановой программы иммунизации, весь курс может состоять из 3 доз по 0,5 мл каждая. Первую дозу можно вводить в возрасте с 6 недель, вторую – через 2 месяца после первой. Ревакцинирующая (третья) доза вводится не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичной иммунизации; она может быть введена в возрасте 9 месяцев и старше (предпочтительно в возрасте между 12 и 15 месяцами) (см. раздел «Фармакодинамика»).

Дети, рожденные между 27-ой и 36-ой неделями гестации

Рекомендованная схема иммунизации детей, родившихся преждевременно (не менее 27 недель гестации), состоит из 4 доз по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз, первая из которых вводится в возрасте 2-х месяцев, а последующие – с интервалом не менее 1 месяца между дозами. Ревакцинирующая (четвертая) доза вводится не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы первичной иммунизации (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Ранее не вакцинированные дети в возрасте > 7 месяцев:

- Дети в возрасте 7-11 мес:

Схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 1-го месяца между дозами. Введение третьей дозы (ревакцинация) рекомендовано проводить на втором году жизни, не ранее чем через 2 месяца после введения второй дозы.

- Дети в возрасте 12 мес - 5 лет:

Схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с интервалом не менее 2-х месяцев между дозами.

Лицам, получившим первую дозу вакцины Синфлорикс, рекомендуется пройти полный курс вакцинации Синфлорикс.

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

Особые группы пациентов

Лицам с сопутствующими состояниями, предрасполагающими к возникновению инвазивной пневмококковой инфекции (такими как ВИЧ-инфекция (вirus иммунодефицита человека), серповидно-клеточная анемия (СКА) или нарушение функции селезенки) вакцина Синфлорикс может быть введена в соответствии с вышеуказанными схемами, за исключением того, что детям, начинаяющим вакцинацию в возрасте с 6 недель до 6 месяцев, следует использовать 3-дозовую схему первичной вакцинации (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Способ введения

Вакцину следует вводить только внутримышечно!

Рекомендуемые места введения – переднебоковая поверхность бедра у детей первого года жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 1 года.

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

Вакцину вводят после достижения ею комнатной температуры.

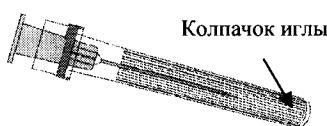
Перед применением вакцину следует хорошо встряхнуть!

Содержимое флакона/шприца с вакциной следует до и после встряхивания визуально проверить на отсутствие посторонних частиц и/или соответствие описанию физических свойств. Если в вакцине обнаружены какие-либо отклонения от нормы, то такая вакцина подлежит уничтожению.

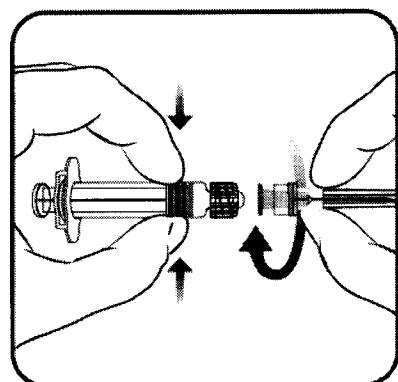
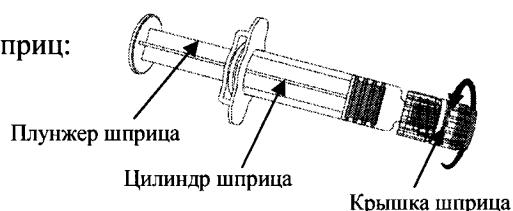
Неиспользованный препарат и отходы от его использования должны быть уничтожены в соответствии с официальными требованиями.

Инструкция по введению вакцины в шприце

Игла:



Шприц:



1. Держа цилиндр шприца одной рукой (не следует держать шприц за плунжер), открутите крышку шприца, вращая ее против часовой стрелки.
2. Для соединения иглы и шприца крепящим движением по часовой стрелке соедините иглу со шприцом до момента, когда Вы почувствуете, что она закреплена (см. рисунок).
3. Снимите защитный колпачок с иглы (существует вероятность, что он закреплен на игле несколько туго).
4. Введите вакцину.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***Резюме профиля безопасности***

Оценка безопасности вакцины Синфлорикс проводилась на основании данных клинических исследований, в ходе которых около 63 905 доз вакцины Синфлорикс было введено 22 429 здоровым детям и 137 недоношенным детям в качестве курса первичной вакцинации. Кроме того, 19 466 детей и 116 детей, родившихся недоношенными, были ревакцинированы вакциной Синфлорикс на втором году жизни.

Безопасность вакцины также оценивалась у 435 ранее не вакцинированных детей в возрасте от 2 до 5 лет, 285 из которых получили 2 дозы вакцины Синфлорикс.

Во всех исследованиях Синфлорикс вводили одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для детей данной возрастной группы.

Наиболее частыми побочными реакциями, наблюдаемыми у детей после первичной вакцинации, были покраснение в месте введения и раздражительность, которые наблюдались после введения 41% и 55% всех доз, соответственно. После ревакцинации наиболее частыми побочными реакциями являлись боль в месте введения и раздражительность, которые наблюдались с частотой 51% и 53% соответственно. В большинстве случаев реакции были непродолжительными, от легкой до средней степени тяжести.

Не отмечалось какого-либо увеличения частоты или степени тяжести побочных реакций при введении последующих доз в рамках первичной вакцинации.

Реактогенность была схожа у детей в возрасте старше 12 месяцев и у детей младше 12 месяцев за исключением такой побочной реакции, как боль в месте введения, частота которой увеличивалась с увеличением возраста: боль регистрировалась у более чем 39% детей младше 12 месяцев и у более 58% детей старше 12 месяцев.

После ревакцинации у детей старше 12 месяцев более вероятно появление реакций в месте введения, по сравнению с частотой, наблюдавшейся у детей в ходе курса первичной вакцинации Синфлорикс.

После проведения «наверстывающей» вакцинации у детей в возрасте с 12 до 23 месяцев крапивница регистрировалась чаще (как нечастая побочная реакция) по сравнению с частотой, наблюдавшейся у детей в ходе курса первичной вакцинации и ревакцинации.

Отмечалась более высокая реактогенность у детей при сопутствующем применении цельноклеточных коклюшных вакцин. В клиническом исследовании дети получили либо вакцину Синфлорикс ($N = 603$), либо семивалентную вакцину Превенар ($N = 203$) совместно с цельноклеточной вакциной для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (DTPw). После курса первичной вакцинации лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и $> 39^{\circ}\text{C}$ регистрировалась соответственно у 86,1 % и 14,7% детей, получивших Синфлорикс, и у 82,9% и 11,6% детей, иммунизированных семивалентной вакциной Превенар.

В сравнительных клинических исследованиях частота появления местных и общих побочных реакций в течение четырех дней после введения каждой дозы вакцины Синфлорикс находилась в том же диапазоне, что и после введения семивалентной вакцины Превенар.

Побочные реакции

Побочные реакции (для всех возрастных групп) перечислены ниже в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости в порядке убывания степени серьезности.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$).

Класс систем органов	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Клинические исследования		
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции (такие как экзема, аллергический дерматит, атопический дерматит)
	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	Судороги (включая фебрильные)
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Болезнь Кавасаки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Апноэ у глубоко недоношенных детей (рожденных на 28 неделе беременности или раньше) (см. раздел «Меры предосторожности»)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Сыпь
	Редко	Крапивница
Общие реакции и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка при ректальном измерении $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (в возрасте < 2 лет), боль, покраснение, припухлость в месте инъекции
	Часто	Лихорадка при ректальном измерении $>39^{\circ}\text{C}$ (в возрасте < 2 лет), реакции в месте введения, такие как уплотнение в месте инъекции
	Нечасто	Реакции в месте введения, такие как гематома, кровоизлияние, уплотнение в месте инъекции
<i>Побочные реакции, которые дополнительно регистрировались при ревакцинации после курса первичной вакцинации и/или «наверстывающей» вакцинации</i>		
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головная боль (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
Общие реакции и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка (ректально $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в возрасте от 2 до 5 лет)
	Нечасто	Лихорадка $> 40^{\circ}\text{C}$ ректально (у детей в возрасте < 2 лет), лихорадка $> 39^{\circ}\text{C}$

		ректально (у детей в возрасте от 2 до 5 лет), реакции в месте введения, такие как диффузный отек конечности, в которую вводилась инъекция, иногда с вовлечением смежного сустава, зуд
Данные пост-маркетингового наблюдения		
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилаксия
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Гипотоническо-гипореспонсивный эпизод

Особые группы пациентов

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

Информирование о подозреваемых побочных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут посредством национальной системы информирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не зафиксировано.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Применение с другими вакцинами

Синфлорикс можно назначать одновременно с любой из следующих моновалентных или комбинированных вакцин (включая DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib): бесклеточная вакцина против дифтерии-столбняка-кохлюса (DTPa), вакцина против вирусного гепатита В (HBV), инактивированная вакцина против полиомиелита (IPV), вакцина для профилактики *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), цельноклеточная вакцина против дифтерии-столбняка-кохлюса (DTPw), вакцина против кори-эпидемического паротита-краснухи (MMR), вакцина для профилактики ветряной оспы (V), менингококковая конъюгированная вакцина серогруппы C (конъюгаты CRM197 и TT), менингококковая конъюгированная вакцина серогрупп А, С, W-135 и Y (конъюгат TT), пероральная

вакцина против полиомиелита (OPV), пероральная вакцина против ротавирусной инфекции.

Различные вакцины всегда следует вводить в различные участки тела!

Клинические исследования продемонстрировали, что иммунный ответ и профиль безопасности совместно вводимых вакцин остаются неизменными, за исключением ответа на инактивированную вакцину против полиомиелита (полиовирус типа 2), в отношении которой в ходе различных исследований наблюдалась непостоянныe результаты (показатели серопротекции варьировали в диапазоне от 78% до 100%). Кроме того, при введении менингококковой конъюгированной вакцины серогрупп А, С, W-135 и Y (коньюгат ТТ) одновременно с бустерной дозой вакцины Синфлорикс на втором году жизни детям, которым был проведен курс первичной вакцинации из трех доз вакцины Синфлорикс, для одного пневмококкового серотипа (18С) наблюдалось снижение средних геометрических концентраций (GMC) и среднего титра опсонофагоцитирующей активности (ОРА GMT). Влияния совместного введения на другие 9 пневмококковых серотипов не выявлено. Наблюдалось увеличение выработки антител к Ніb-ТТ коньюгату, дифтерийному и столбнячному антигенам. Клиническое значение данного явления неизвестно.

Применение с иммуносупрессивными препаратами системного действия

Как и при применении других вакцин, можно ожидать, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, адекватный иммунный ответ может быть не получен.

Применение экзаропонижжающих средств в профилактических целях

Клинические данные предполагают, что профилактическое применение парацетамола с целью снижения вероятности возникновения поствакцинальных фебрильных реакций может снизить иммунный ответ на Синфлорикс. Однако, клиническая значимость данного наблюдения не установлена (см. раздел «Меры предосторожности»).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Отслеживание

С целью улучшения отслеживания биологических лекарственных препаратов, необходимо фиксировать название и номер серии используемой вакцины.

Подготовка к введению вакцины

Как и в случае других инъекционных вакцин, привитые должны находиться под медицинским наблюдением, при этом в наличии должны быть все средства для оказания медицинской помощи в редких случаях возникновения анафилактической реакции после введения вакцины.

Следует учитывать потенциальный риск возникновения апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48-72 часов при проведении первичной иммунизации глубоко недоношенных детей (рожденных в срок гестации ≤ 28 недель) и, в особенности детей с незрелостью органов дыхания в анамнезе. Ввиду высокой пользы вакцинации данной группы детей ее проведение нельзя отменять или откладывать.

Синфлорикс ни при каких обстоятельствах не следует вводить внутрисосудисто или внутрикожно. Данные о подкожном введении Синфлорикс отсутствуют.

У детей в возрасте старше двух лет после вакцинации или иногда перед ней возможны обмороки как психогенная реакция на инъекцию. Перед вакцинацией важно удостовериться, что ребенок не получит повреждений в случае обморока.

Как и для других вакцин, вводимых внутримышечно, Синфлорикс следует с осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции в связи с риском кровотечения при внутримышечном введении.

Информация о защите, которую обеспечивает вакцина

Необходимо следовать официальным рекомендациям по иммунизации против дифтерии, столбняка и *Haemophilus influenzae* тип b.

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

Как и при применении других вакцин, защитная иммунная реакция в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии или среднего отита, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, а также перекрестно реагирующими серотипом 19A, может формироваться не у всех вакцинированных. Кроме того, в связи с тем, что средний отит и пневмония могут быть вызваны большим количеством других микроорганизмов, помимо серотипов *Streptococcus pneumoniae*, входящих в состав вакцины, предполагается, что общая защитная реакция в отношении этих заболеваний будет ограниченной и значительно слабее, чем защитная реакция в отношении инвазивных заболеваний, вызываемых вакцинными серотипами и серотипом 19A (см. раздел «Фармакологические свойства»).

В клинических исследованиях вакцина Синфлорикс вызывала формирование иммунной реакции ко всем 10 серотипам, входящим в состав вакцины, однако степень реакции для различных серотипов варьировала. Функциональная иммунная реакция к серотипам 1 и 5 была слабее, чем ко всем другим серотипам вакцины. Неизвестно, приводит ли данное снижение функциональной иммунной реакции на серотипы 1 и 5 к снижению защитной эффективности в отношении инвазивных инфекций, пневмонии или среднего отита, вызванных данными серотипами.

Схема вакцинации определяется в соответствии с возрастом ребенка на момент начала курса вакцинации.

Иммуносупрессивная терапия и иммунодефицит

У детей со сниженным иммунным статусом, обусловленным иммуносупрессивной терапией, генетическим дефектом, ВИЧ-инфекцией, воздействием впренатальном периоде антиретровирусной терапии и/или ВИЧ или другими причинами, может наблюдаться пониженный уровень выработки антител после иммунизации.

Доступны данные по безопасности и иммуногенности вакцины при применении у детей с ВИЧ-инфекцией (бессимптомной или с симптомами легкой степени, в соответствии с классификацией ВОЗ), ВИЧ-отрицательных детей, рожденных ВИЧ-положительными матерями, у детей с серповидно-клеточной анемией и детей с нарушением функции селезенки (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»). Данные по безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс при применении у других групп лиц с ослабленной иммунной системой недоступны и вопрос вакцинации следует рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение пневмококковой конъюгированной вакцины не заменяет применение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у детей в возрасте ≥ 2 лет с

заболеваниями (такими как серповидно-клеточная анемия, аспления, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания или иные иммунные нарушения), которые являются фактором риска развития инвазивных заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*. При наличии рекомендаций детям из группы риска в возрасте ≥ 24 месяцев и уже привитым вакциной Синфорикс следует назначать 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину. Интервал между введением пневмококковой конъюгированной вакцины (Синфорикс) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины должен составлять не менее 8 недель. Не имеется данных о том, приводит ли введение пневмококковой полисахаридной вакцины детям, получившим первичную иммунизацию вакциной Синфорикс, к гиперактивности к последующим дозам пневмококковой полисахаридной или пневмококковой конъюгированной вакцины.

Профилактическое применение жаропонижающих средств

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

Профилактическое применение жаропонижающих средств рекомендуется:

- для всех детей, получающих Синфорикс одновременно с другими вакцинами, содержащими цельноклеточный коклюшный компонент, в связи с повышенной частотой фебрильных реакций (см. раздел «Побочное действие»);
 - для детей с судорожными синдромами или с фебрильными судорогами в анамнезе.
- Лечение жаропонижающими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с локальными руководствами.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Не применимо, так как лекарственное средство показано для детей в возрасте с 6 недель до 5 лет.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,5 мл (доза) препарата в шприцы из нейтрального стекла, снабженные поршнем с уплотнителем из бутиловой резины и колпачком из бутиловой резины для наконечника-конуса шприца. По 1 шприцу в блистере из полиэтилена высокой плотности в картонной пачке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, снабженную «встроенным» картонным разделителем с защитной перфорацией от несанкционированного вскрытия.

По 0,5 мл (доза) препарата во флаконы из нейтрального стекла, укупоренные пробкой из бутиловой резины и алюминиевым колпачком. По 10 или 100 флаконов вместе с инструкциями по применению помещают в картонную пачку.

НП РБ

8352 - 2017

СРОК ГОДНОСТИ

4 года для вакцины в шприцах.

3 года для вакцины во флаконах.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель, осуществляющий производство готовой лекарственной формы, фасовку и упаковку:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.S., France, 637 rue des Aulnois, 59230 Saint Amand Les Eaux, France / ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А.С., Франция, 637 рю дез Олнуа, 59230 Сент-Аман ле-Зо, Франция

Производитель, осуществляющий контроль качества:

GlaxoSmithKline Biologicals SA, 89, Rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgium /

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз СА, 89, Рю дель Институт 1330, Риксенсарт, Бельгия

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2018 Группа компаний GSK или их правообладатель.

