

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synflorix suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4^{1,2} - 3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14^{1,2} - 1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C^{1,3} - 3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F^{1,4} - 3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F^{1,2} - 1 microgram

¹ adsorbit pe fosfat de aluminiu 0,5 miligrame Al³⁺ în total

² conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D

(derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil) 9-16 micrograme

³ conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic 5-10 micrograme

⁴ conjugată cu proteina transportor pentru toxoidul difteric 3-6 micrograme

Pentru lista tuturor excipientilor vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

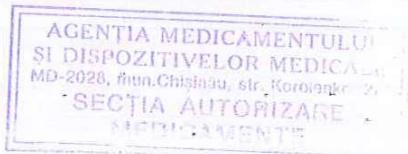
Vaccinul este o suspensie tulbure de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă împotriva bolilor pneumococice invazive, a pneumoniei și a otitei medii acute cauzate de *Streptococcus pneumoniae* la sugari și copii începând cu vârstă de 6 săptămâni și până la împlinirea vîrstei de 5 ani. Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații referitoare la protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Utilizarea Synflorix trebuie stabilită în funcție de recomandările oficiale, luând în considerare impactul bolilor pneumococice asupra diferitelor grupe de vîrstă, precum și variabilitatea epidemiologică în diferite zone geografice.



4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schemele de imunizare pentru Synflorix trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Synflorix să urmeze întregul program de vaccinare cu Synflorix.

Sugari cu vârstă cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

Schema de vaccinare primară cu trei doze

Schema de imunizare recomandată pentru asigurarea protecției optime constă în administrarea a patru doze, a câte 0,5 ml fiecare. Schema de vaccinare primară pentru sugari constă în administrarea a trei doze, prima doză fiind administrată la vârstă de 2 luni și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârstă de 6 săptămâni. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a patra doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială, care se poate face începând cu vârstă de 9 luni (preferabil, între vârstă de 12 și 15 luni a pacientului) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Schema de vaccinare primară cu două doze

Alternativ, când Synflorix este administrat în cadrul unui program de rutină de imunizare a sugarilor, se poate administra o schemă cu trei doze, a câte 0,5 ml fiecare. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârstă de 6 săptămâni, cu administrarea celei de-a doua doze 2 luni mai târziu. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a treia doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială, care se poate face începând cu vârstă de 9 luni (preferabil, între vârstă de 12 și 15 luni a pacientului) (vezi pct. 5.1).

Sugari prematuri (născuți după o perioadă de gestație de 27-36 săptămâni)

La nou-născuții prematuri, născuți după cel puțin 27 de săptămâni de gestație, schema recomandată de imunizare constă în administrarea a patru doze, a câte 0,5 ml fiecare.

Schema primară de imunizare pentru sugari constă în administrarea a trei doze, cu prima doză administrată la vârstă de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a patra doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Sugari și copii nevaccinați anterior cu vârstă \geq 7 luni

- sugarii cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni. Schemele de vaccinare primare constau în administrarea a două doze, a câte 0,5 ml fiecare, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a treia doză) în cel de-al doilea an de viață, la un interval de cel puțin 2 luni după ultima doză din schema de vaccinare primară.
- copiii cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani. Schemele de vaccinare constau în administrarea a două doze, a câte 0,5 ml fiecare, cu un interval de cel puțin 2 luni între doze.

Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu boli preexistente care predispusă la afecțiuni pneumococice invazive (cum sunt infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), siclemia sau disfuncția splenică), Synflorix se poate administra în conformitate cu schemele de vaccinare mai sus menționate, cu excepția schemei de vaccinare cu 3 doze ce trebuie administrată ca vaccinare primară la copiii care încep vaccinarea la vârstă cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Synflorix la copiii cu vârstă de peste 5 ani nu au fost stabilite.

Utilizarea Synflorix împreună cu alte vaccinuri pneumococice conjugate

Sunt disponibile date clinice limitate cu privire la utilizarea Synflorix și a vaccinului pneumococic

conjugat 13- valent (PCV13) în cadrul programului de vaccinare al unei persoane (vezi punctul 5.1).

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locurile de injecție sunt partea anterolaterală a coapsei la sugari și mușchiul deltoid al brațului la copiii mici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare dintre proteinele transportoare.

Similar altor vaccinuri, administrarea Synflorix trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum este o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

Inainte de imunizare

Similar tuturor vaccinurilor care se administreză pe cale injectabilă, este necesar să fie întotdeauna imediat disponibile tratamentul și supravegherea medicală adecvata, în eventualitatea reacțiilor anafilactice rare, care pot să apară ca urmare a administrării vaccinului.

Trebuie luate în considerare riscul potențial de apnee și necesitatea monitorizării respiratorii timp de 48 – 72 ore, atunci când se administreză schemele primare de imunizare la nou-născuți foarte prematuri (născuți la ≤ 28 săptămâni de gestație) și, în special, în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie. Deoarece beneficiul vaccinării este important în cadrul acestui grup de sugari, vaccinarea nu trebuie opriță sau amânată.

Synflorix nu trebuie administrat în nicio situație pe cale intravasculară sau intradermică.

Nu sunt disponibile date privind administrarea Synflorix pe cale subcutanată.

La copiii începând cu vîrstă de 2 ani, sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Este important să fie luate măsuri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

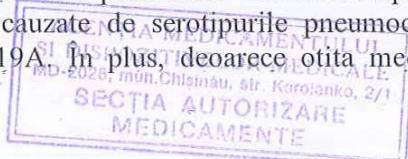
Similar altor vaccinuri administrate pe cale intramusculară, Synflorix trebuie administrat cu prudență persoanelor cu trombocitopenie sau cu orice altă tulburare de coagulare, deoarece la aceste persoane poate apărea sângerarea ca urmare a administrării intramusculare.

Informații privind protecția conferită de vaccin

Trebuie, de asemenea, urmate recomandările oficiale de imunizare împotriva difteriei, tetanosului și *Haemophilus influenzae* tip b.

Nu există dovezi suficiente că Synflorix ar oferi protecție împotriva serotipurilor pneumococice care nu sunt conținute în vaccin, cu excepția serotipului reactiv încrucisat 19A (vezi pct. 5.1) sau împotriva *Haemophilus influenzae* non-tipabil. Synflorix nu oferă protecție împotriva altor microorganisme.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca Synflorix să nu protejeze toate persoanele vaccinate împotriva bolii pneumococice invazive, pneumoniei sau otitei medii cauzate de serotipurile pneumococice conținute în vaccin și de către serotipul reactiv încrucisat 19A. În plus, deoarece otita medie și



pneumonia sunt cauzate de mai multe microorganisme, altele decât serotipurile de *Streptococcus pneumoniae* prezентate de către vaccin, se aşteaptă ca protecția totală împotriva acestor boli să fie limitată și substanțial mai mică decât protecția obținută împotriva bolii invazive provocate de serotipurile prezente în vaccin și de către serotipul 19A (vezi pct. 5.1).

În studiile clinice, administrarea de Synflorix a determinat răspunsuri imunitare pentru toate cele zece serotipuri incluse în vaccin, dar magnitudinea acestor răspunsuri imunitare a variat în funcție de serotip. Răspunsurile imunitare funcționale în cazul serotipurilor 1 și 5 au fost mai mici ca mărimea decât răspunsul în cazul celorlalte serotipuri. Nu se cunoaște dacă acest răspuns imunitar mai mic în cazul serotipurilor 1 și 5 va determina o eficacitate protectoare mai mică împotriva bolii pneumococice invazive, a pneumoniei sau a otitei medii cauzate de aceste două serotipuri (vezi pct. 5.1).

Copiii trebuie să li se stabilească schemele de vaccinare cu Synflorix corespunzătoare vîrstei la începutul schemelor de vaccinare (vezi pct. 4.2).

Terapia imunosupresivă și imunodeficiență

Copiii cu responsivitate imunitară afectată, fie din cauza utilizării terapiei imunosupresive, unui defect genetic, infecției cu HIV, unei expunerii precoce la terapia antiretrovirală și/sau la HIV sau alte cauze, pot avea un răspuns în anticorpi mai redus după vaccinare.

Există date disponibile privind siguranța și imunogenitatea vaccinului la sugari infectați cu HIV (asimptomatici sau cu simptome ușoare conform clasificării OMS), sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv, la copii cu siclemie și la copii cu disfuncție splenica (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Nu există date disponibile privind siguranța și imunogenitatea Synflorix la persoanele aparținând altor grupuri imunocompromise specifice, iar vaccinarea va fi evaluată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vîrstă ≥ 2 ani cu afecțiuni (cum sunt siclemie, asplenie, infecție cu HIV, boli cronice sau care prezintă alte afecțiuni care compromit sistemul imunitar) care îi supun unui risc crescut de infecții pneumococice determinate de *Streptococcus pneumoniae*, administrarea vaccinului pneumococic conjugat nu înlocuiește administrarea vaccinului polizaharidic pneumococic cu 23 valențe. Copiilor cu risc mare de infecții pneumococice și cu vîrstă ≥ 24 luni, cărora le-a fost deja administrată schema primară de vaccinare cu Synflorix, li se va administra vaccinul polizaharidic pneumococic cu 23 valențe oricând este recomandat. Intervalul între administrarea vaccinului pneumococic conjugat (Synflorix) și utilizarea vaccinului polizaharidic pneumococic cu 23 valențe nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni. Nu sunt disponibile date care să indice dacă administrarea vaccinului polizaharidic pneumococic la copiii cărora li s-a administrat o primă doză de Synflorix poate determina o hiporesponsivitate la dozele ulterioare de vaccin polizaharidic pneumococic sau de vaccin pneumococic conjugat.

Utilizarea profilactică a antipireticelor

Administrarea profilactică de antipiretice, înainte sau imediat după administrarea vaccinurilor, poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor febrile post-vaccinale.

Datele clinice generate în cadrul studiilor cu paracetamol și ibuprofen sugerează că utilizarea profilactică a paracetamolului poate reduce incidența febrei, în timp ce utilizarea profilactică a ibuprofenului a demonstrat un efect limitat în reducerea incidenței febrei. Datele clinice sugerează că paracetamolul ar putea reduce răspunsul imun la Synflorix. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Utilizarea profilactică a medicamentelor antipiretice se recomandă:

- tuturor copiilor cărora li se administrează Synflorix simultan cu vaccinuri care conțin pertussis complet celular, din cauza ratei mai mari a reacțiilor febrile (vezi pct. 4.8).
- copiilor cu boli convulsive sau cu un istoric de convulsii febrile.

Tratamentul antipiretic trebuie inițiat în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizare în asociere cu alte vaccinuri

Synflorix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate [inclusiv DTPa-VHB-VPI/Hib și DTPc- VHB/Hib]: vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular (DTPa), vaccinul hepatic B (VHB), vaccinul polio inactivat (VPI), vaccinul *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul diftero-tetano-pertussis celular (DTPc), vaccinul rujeolă-oreion- rubeolă (ROR), vaccinul varicelic, vaccinul meningococic serogrup C conjugat (conjugat cu CRM197 și TT), vaccinul meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y (conjugat cu TT), vaccinul polio oral (VPO) și vaccinul rotavirus oral. Vaccinurile diferite administrate pe cale injectabilă trebuie întotdeauna administrate în locuri diferite.

Studiile clinice au demonstrat că nu au fost influențate răspunsurile imunitare și profilurile de siguranță ale vaccinurilor administrate concomitent, cu excepția răspunsului pentru virusul polio inactivat de tip 2, în cazul căruia au fost observate rezultate inconsecvente între studii (seroprotecția a variat de la 78% până la 100%). În plus, la administrarea concomitentă a-vaccinului meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y (conjugat cu TT) cu o doză de rapel de Synflorix; pe parcursul celui de-al doilea an de viață, la copiii vaccinați cu Synflorix - schema de vaccinare primară cu 3 doze, au fost observate scăderi ale mediilor geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor și ale titrului testului opsonofagocitic (TOF MGC) pentru un singur serotip pneumococic (18 C). Pentru celelalte nouă serotipuri pneumococice, administrarea concomitentă nu a avut nici o influență. A fost observată creșterea răspunsului anticorpilor la toxoidul difteric și toxoidul tetanic. Nu se cunoaște relevanța clinică a observațiilor de mai sus.

Utilizarea concomitentă cu medicamente imunosupresoare sistémice

Similar altor vaccinuri, este posibil ca în cazul pacienților tratați cu imunosupresoare să nu apară un răspuns adecvat.

Utilizarea concomitentă cu antipyretice administrate profilactic

Datele clinice sugerează că administrarea profilactică a paracetamolului, utilizată pentru a reduce rata posibilelor reacții febrile după vaccinare, ar putea reduce răspunsul imun la Synflorix. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Vezi pct. 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Synflorix nu este destinat utilizării la adulți. Nu sunt disponibile date privind utilizarea în timpul sarcinii și alăptării la om și nici studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale.

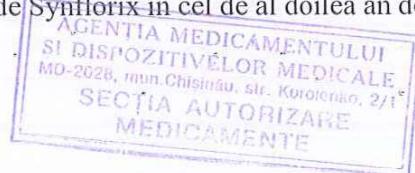
4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Synflorix a avut la bază studii clinice care au implicat administrarea a 63905 doze de Synflorix în scheme de vaccinare primară la 22429 copii sănătoși și 137 sugari prematuri. În plus, la 19466 copii și 116 sugari prematuri s-a administrat o doză de rapel de Synflorix în cel de al doilea an de viață.



De asemenea, siguranța a fost evaluată la 435 copii nevaccinați anterior, cu vârste cupinse între 2 și 5 ani, dintre care la 285 de subiecți au fost administrate 2 doze de Synflorix. În toate studiile, Synflorix a fost administrat concomitent cu vaccinurile recomandate pentru copii.

La sugari, reacțiile adverse observate cel mai frecvent după vaccinarea primară au fost eritemul la nivelul locului de injectare și iritabilitatea, care au apărut la aproximativ 41%, respectiv 55% din toate dozele. După vaccinarea de rapel, cele mai frecvente reacții adverse au fost durerea la nivelul locului de injectare și iritabilitatea, care au apărut la aproximativ 51%, respectiv 53%. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au durat mult în timp.

Nu a fost observată o creștere a incidenței sau a severității reacțiilor adverse în cazul administrării dozelor ulterioare din cadrul schemelor primare de vaccinare.

Reactogenitatea locală observată în cazul administrării schemei primare de vaccinare a fost similară la sugarii cu vîrstă < 12 luni și la copiii cu vîrstă > 12 luni, cu excepția durerii raportate la locul administrării, a cărei incidență a crescut o dată cu creșterea vîrstei: durerea a fost raportată la mai mult de 39% dintre sugarii cu vîrstă <12 luni și la mai mult de 58% dintre copiii cu vîrstă >12 luni.

La copiii cu vîrstă > 12 luni, după vaccinarea de rapel, este mai probabilă prezența de reacții la locul administrării în comparație cu incidențele observate la sugari pe parcursul efectuării schemelor de vaccinare primară cu Synflorix.

La copiii cu vîrstă cuprinsă între 12 și 23 de luni, după vaccinarea în afara schemei, urticaria a fost raportată cu o frecvență mai mare (mai puțin frecvent), în comparație cu incidențele observate la sugari pe parcursul efectuării schemelor de vaccinare primară și de rapel.

Reactogenitatea a fost mai mare la copiii cărora li s-a administrat concomitent vaccin pertussis celular complet. Într-un studiu clinic, copiilor li s-a administrat fie Synflorix (N=603), fie Prevenar septavalent (N=203), concomitent cu un vaccin ce conținea DTPc. După prima schemă de vaccinare primară, au fost raportate febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și $>39^{\circ}\text{C}$ la 86,1%, respectiv 14,7% dintre copiii cărora li s-a administrat Synflorix și la 82,9%, respectiv 11,6% dintre copiii cărora li s-a administrat Prevenar septavalent.

În studii clinice comparative, incidența evenimentelor adverse locale și generale raportate în decurs de 4 zile după administrarea fiecărei doze de vaccin Synflorix a avut valori comparabile cu incidența evenimentelor adverse raportate după vaccinarea cu Prevenar septavalent.

Listă reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (pentru toate categoriile de vîrstă) au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt raportate ca fiind:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)

Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare: ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravitației.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Studii clinice</i>		
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice (cum sunt eczema, dermatita alergică, dermatita atopică)
	Foarte rare	Angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierdere a apetitului alimentar
	Foarte frecvente	Iritabilitate
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Plâns anormal
	Foarte frecvente	Somnolență
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Convulsii (inclusiv convulsii febrile)
	Foarte rare	Boala Kawasaki
Tulburări vasculare		

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Apnee la nou-născuții foarte prematuri (≤ 28 săptămâni de gestație) (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Diaree, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Rare	Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă <2 ani), durere, eritem, edem la nivelul locului de injectare,
	Frecvente	Febră $> 39^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă <2 ani), reacții la nivelul locului de injectare cum este indurăția la locul de injectare.
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare cum sunt hematom, hemoragie și nodul

Reacții adverse raportate suplimentar după vaccinarea de rapel la pacienți cu schema de vaccinare primară efectuată și/sau vaccinare în afara schemei:

Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee (vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani)
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Greață (vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani)
	Mai puțin frecvente	Febră $> 40^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă <2 ani), febră $> 39^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani), edem difuz al membrului la nivelul căruia s-a efectuat injectarea, uneori cu implicare a articulației adiacente, prurit.
Date raportate după punerea pe piață		
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Episod hipoton– hiporesponsiv

Grupe speciale de pacienți

Siguranța Synflorix a fost evaluată la 83 de sugari cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/+) (asimptomatici sau cu simptome ușoare conform clasificării OMS), 101 sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/-) și 50 de sugari cu siclemie, cărora li s-a administrat schema de vaccinare primară. Dintre aceștia, la 76, 96 și respectiv 49 de sugari s-a administrat o doză de rapel. Totodată, siguranța Synflorix a fost evaluată la 50 de copii cu siclemie, la care schema de vaccinare a fost inițiată la vârste cuprinse între 7-11 luni, la toți acești copii fiind administrată și doza de rapel, precum și la 50 de copii cu siclemie, la care schema de vaccinare a fost inițiată la vârste cuprinse între 12-23 de luni.

Rezultatele sugerează că profilul de siguranță și reactogenitate a fost comparabil între aceste grupuri și copii sănătoși.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md



4.9 Supradoxaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradoxaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice; codul ATC: J07AL52.

Date epidemiologice

Cele 10 serotipuri pneumococice incluse în acest vaccin reprezintă principalele serotipuri cauzatoare de boală în Europa, acoperind aproximativ 56% până la 90% din bolile pneumococice invazive (BPI) la copiii cu vîrstă < 5 ani. În cadrul acestei grupe de vîrstă, serotipurile 1, 5 și 7F sunt responsabile de 3,3% până la 24,1% dintre bolile invazive, în funcție de țară și de perioada de timp studiată. Pneumonia de diferite etiologii este o cauză majoră de morbiditate infantilă și de mortalitate globală. În cadrul studiilor perspective a fost estimat că infecția cu *Streptococcus pneumoniae* este responsabilă de 30-50% din cazurile de pneumonie.

Otita medie acută (OMA) este o boală frecventă a copilăriei, având diferite etiologii. Bacteriile pot fi responsabile de 60 – 70% dintre episoadele clinice ale OMA. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* non-tipabil (HiNT) sunt cele mai frecvente cauze ale OMA bacteriene la nivel global.

Eficacitatea și eficiența în cadrul studiilor clinice

În cadrul unui studiu clinic efectuat în Finlanda (FinIP), de fază III/IV, pe scară largă, dublu-orb, randomizat, tip cohorte, copiii au fost randomizați în cadrul a 4 grupuri, în funcție de cele două scheme de vaccinare utilizate [schema de vaccinare primară cu 2 doze (la vîrstă de 3, 5 luni) sau cea cu 3 doze (la vîrstă de 3, 4, 5 luni) urmate de administrarea dozei de rapel începând cu vîrstă de 11 luni] și le-a fost administrat Synflorix (2/3 din cohorte) sau vaccinuri hepatitice în grupul de control (1/3 din cohorte). În cadrul cohortelor cu vaccinare tardivă conform vîrstei, copiii cu vîrstă cuprinsă între 7- 11 luni la data primei administrări a vaccinului, au fost vaccinați cu Synflorix sau vaccinul hepatitic B din grupul de control conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze, urmată de administrare dozei de rapel și copiii cu vîrstă cuprinsă între 12-18 luni la data primei administrări a vaccinului, au fost vaccinați cu 2 doze de Synflorix sau vaccinul hepatitic A din grupul de control. Urmărirea medie, după administrarea primei doze de vaccin a fost de 24 până la 28 luni pentru boala invazivă și pentru pneumonia diagnosticată în spital. În cadrul unui studiu conex, sugarii au fost monitorizați până la vîrstă de aproximativ 21 de luni pentru a determina impactul asupra portajului rinofaringian și cazurile de OMA diagnosticate de medic și raportate de părinți. În cadrul unui studiu clinic de fază III, pe scară largă, dublu-orb, randomizat (Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei-COMPAS) desfășurat în Argentina, Panama și Columbia, copii sănătoși cu vîrstă cuprinsă între 6 și 16 săptămâni au fost vaccinați cu Synflorix sau cu vaccinul de control împotriva hepatitei B la vîrstă de 2, 4 și 6 luni, schema de imunizare primară fiind urmată de vaccinarea cu Synflorix sau cu vaccinul de control împotriva hepatitei A la o vîrstă cuprinsă între 15 și 18 luni.

Boala pneumococică invazivă (care include sepsisul, meningita, pneumonia bacteriemică, bacteriemia)

Eficacitatea/eficiența în cadrul cohortei de sugarii cu vîrstă mai mică de 7 luni la înrolarea în studiu

Eficacitatea sau eficiența vaccinului (EV) a fost demonstrată în prevenirea BPI determinată de serotipurile pneumococice conținute în vaccin și a fost confirmată pe culturi, când Synflorix a fost administrat sugarilor în cadrul schemelor 2+1 sau 3+1 pentru studiul FinIP sau în cadrul schemei de 3+1 în studiul COMPAS (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Numărul de cazuri de BPI determinate de serotipurile prezente în vaccin și eficacitatea vaccinului (FinIP) sau eficiența (COMPAS) la sugari cu vîrstă mai mică de 7 luni la îmrolarea în studiu, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de vaccin (cohorta totală sugari vaccinați).

Tipul de BPI	FinIP					COMPAS		
	Nr. de cazuri de BPI			EV (IÎ 95%)		Nr. de cazuri de BPI	EV (IÎ 95%)	
	Synflorix schema 3+1	Synflorix schema 2+1	Grupul de control ⁽²⁾	schema 3+1	schema 2+1	Synflorix schema 3+1	Grupul de control	schema 3+1
	N 10,273	N 10,054	N 10,200			N 11,798	N 11,799	
BPI serotip din cadrul vaccinului ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)
BPI serotip 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	
BPI serotip 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

BPI - Boala pneumococică invazivă

EV - Eficacitatea vaccinului (FinIP) sau eficiența (COMPAS)

N - numărul de subiecți per grup

IÎ - Intervalul de încredere

(1) În studiul FinIP în afara serotipurilor 6B și 14, cazurile de BPI determinate de serotipurile pneumococice conținute în vaccin, confirmate pe culturi, au inclus 7F (1 caz în cadrul cohortei care s-a administrat Synflorix în schema 2+1), 18C, 19F și 23F (1 caz din fiecare în cadrul cohortelor de control). În studiul COMPAS, în afara serotipurilor 6B și 14, au fost detectate în grupul de control serotipurile 5 (2 cazuri), 18C (4 cazuri) și 23F (1 caz).

(2) Cele 2 grupuri de cohorte de control ale sugarilor au fost reunite

(3) valoarea-p<0,0001

(4) valoarea-p=0,0009

(5) în cadrul cohortei ATP EV a fost de 100% (IÎ 95%: 74,3-100; 0 versus 16 cazuri)

În ansamblu, în cadrul studiului FinIP, EV observată împotriva BPI confirmată pe culturi a fost de 100% (IÎ 95%, 85,6; 100,0; 0 versus 14 cazuri)

pentru schema de 3+1, 85,8 % (IÎ 95%, 49,1; 97,8; 2 versus 14 cazuri)

pentru schema 2+1 și 93,0% (IÎ 95%, 74,9; 98,9; 2 versus 14 cazuri) indiferent de schema primară de vaccinare.

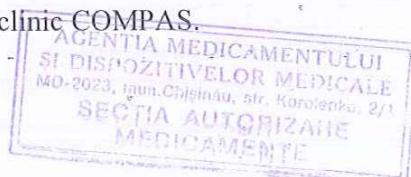
În cadrul studiului COMPAS EV a fost de 66, 7% (IÎ 95%, 21,8; 85,9; 7 versus 21 cazuri).

Eficacitatea după efectuarea schemelor de imunizare tardivă corespunzătoare vîrstei

În rândul celor 15447 copii din cadrul cohortelor de imunizare tardivă nu au existat cazuri de BPI confirmată pe culturi în grupul vaccinat cu Synflorix, în timp ce în cadrul grupurilor de control au fost observate 5 cazuri de BPI determinate de serotipurile din compoziția vaccinului (serotipurile 4, 6B, 7F, 14 și 19F).

Pneumonia

Eficacitatea împotriva pneumoniei a fost analizată în cadrul studiului clinic COMPAS.



Durata medie a urmăririi începând cu 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze în cadrul cohortei ATP a fost de 23 luni (cu o durată între 0 și 34 luni) pentru analiza intermară (AI) și de 30 luni (cu o durată între 0 și 44 luni) pentru analiza de la finalul studiului. La sfârșitul acestei perioade de urmărire pentru AI sau pentru finalul de studiu la cohorta ATP, vîrstă medie a fost de 29 luni (cu o durată între 4 și 41 luni) și, respectiv, 36 luni (cu o durată între 4 și 50 luni). Procentul de subiecți care au fost vaccinați cu doza de rapel în cadrul cohortei ATP a fost de 92,3%, pentru ambele analize.

Eficacitatea Synflorix împotriva primelor episoade ale Pneumoniei Dobândite în Comunitate (PDC) cu sursă posibil bacteriană care au apărut începând cu 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze a fost demonstrată în cadrul cohortei ATP ($P \leq 0,002$) în cadrul analizei interimare (determinate de un eveniment; criteriu principal de evaluare). PDC cu sursă posibil bacteriană (B-PDC) este definită ca fiind cazuri de PDC confirmate radiologic cu consolidare alveolară/ difuzie pleurală pe radiografia toracică sau cu infiltrate non alveolare, dar cu proteina C reactivă (CRP) ≥ 40 mg/l.

Eficacitatea vaccinului împotriva B-PDC observată în cadrul analizei interimare este prezentată mai jos (tabelul 2).

Tabelul 2: Număr și procente de subiecți cu prime episoade de B-PDC apărute începând la 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze de Synflorix sau de vaccin de control și eficacitatea vaccinului (cohortă ATP).

Synflorix N=10295		Vaccinul de control N=10201		Eficacitatea vaccinului
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (IÎ 95%: 7,7; 34,2)

N - numărul de subiecți per grup

n/% - numărul/procentajul de subiecți care au raportat un prim episod de B-PDC oricând în intervalul începând la 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze

IÎ - Intervalul de încredere

În cadrul analizei interimare (cohortă ATP), eficacitatea vaccinului împotriva primelor episoade de PDC cu consolidare alveolară sau difuzie pleurală (C-PDC, definiție OMS) a fost de 25,7% (IÎ 95%: 8,4; 39,6) și împotriva primelor episoade de PDC suspectată clinic care au fost ulterior investigate radiografic a fost de 6,7% (IÎ 95%: 0,7; 12,3). În cadrul analizei de sfârșit de studiu (cohortă ATP) eficacitatea vaccinului (primele episoade) împotriva B-PDC a fost de 18,2% (IÎ 95% : 4,1; 30,3), împotriva C-PDC de 22,4% (IÎ 95% : 5,7; 36,1) și împotriva PDC suspectată clinic care a fost ulterior investigată radiografic de 7,3% (IÎ 95%: 1,6; 12,6). Eficacitatea a fost de 100% (IÎ 95%: 41,9; 100) împotriva pneumoniei pneumococice de etiologie bacteriemică sau empiemului cauzate de serotipurile conținute de vaccin. Protecția împotriva B-PDC înainte de administrarea dozei de rapel și în momentul sau după administrarea dozei de rapel a fost de 13, 6% (IÎ 95%: - 11,3; 33,0) și respectiv 21,7% (IÎ 95%: 3,4; 36,5). Pentru C-PDC a fost de 15, 1% (IÎ 95%: - 15,5; 37,6) și respectiv de 26,3% (IÎ 95% CI: 4,4; 43,2). Scăderea eficacității în B-PDC și C-PDC a fost mai mare la copiii cu vîrstă < 36 luni (eficacitatea vaccinului de 20,6% (IÎ 95%: 6,5; 32,6) și, respectiv, 24,2% (IÎ 95%: 7,4; 38,0). Rezultatele de eficacitate a vaccinului la copiii cu vîrstă > 36 luni sugerează o descreștere a protecției. Persistența protecției împotriva B- PDC și C-PDC dincolo de vîrstă de 36 luni nu este stabilită în prezent.

Rezultatelor studiului COMPAS, care a fost efectuat în America Latină necesită o interpretare prudentă, datorită posibilelor diferențe în epidemiologia pneumoniei în locații geografice diferite.

În cadrul studiului FinIP, eficacitatea vaccinului în reducerea numărului de cazuri de pneumonie diagnosticată în spital (identificată pe baza codurilor ICD 10 pentru pneumonie) a fost de 26,7% (IÎ 95%: 4,9; 43,5) în cazul administrației schemei de vaccinare 3+1 și de 29,3% (IÎ 95%: 7,5; 46,3) în cazul administrației schemei de vaccinare 2+1. Pentru schema de vaccinare tardivă, eficacitatea vaccinului a fost de 33, 2% (IÎ 95%: 3,0; 53,4) în cadrul cohortei cu vîrstă cuprinsă între 7-11 luni și de 22,4% (IÎ 95%: -8,7; 44,8) în cadrul cohortei cu vîrstă cuprinsă între 12-18 luni.

Otită Medie Acută (OMA)

În cadrul a două studii de eficacitate, studiul COMPAS și studiul POET (studiu privind eficacitatea în otita medie pneumococică) au fost administrate vaccinuri pneumococice conjugate care au în compoziție

proteina D: Synflorix și, respectiv, un vaccin investigațional conjugat cu 11 valențe (care conținea în plus serotipul 3).

În studiul COMPAS au fost inclusi în cadrul analizei de eficacitate împotriva OMA, 7214 de subiecți [Cohorta totală vaccinată (CTV)] dintre care 5989 de subiecți făceau parte din cohorte ATP (Tabelul 3).

Tabelul 3: Eficacitatea vaccinului împotriva OMA⁽¹⁾ în studiul COMPAS

Tipul sau cauza OMA	Eficacitatea vaccinului (I \hat{I} 95%)
	ATP ⁽²⁾
OMA clinică	16,1% (-1,1;30,4) ⁽³⁾
Orice serotip pneumococic	56,1% (13,4;77,8)
10 serotipuri pneumococice din cadrul vaccinului	67,1% (17,0; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> non-tipabil (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8;60,7)

(1) Primul episod

(2) Perioada de urmărire de maxim 40 de luni începând la 2 săptămâni de la administrarea celei de-a treia doze din cadrul schemei primare de vaccinare

(3) Fără semnificație statistică pe baza criteriilor predefinite ($p=0,032$ unilateral). Cu toate acestea, în cadrul cohortei CTV, eficacitatea vaccinului împotriva primului episod de OMA clinică a fost de 19% (I \hat{I} 95%: 4,4;31,4).

(4) Fără semnificație statistică.

Într-un alt studiu extins randomizat, dublu-orb (POET) efectuat în Republica Cehă și-Slovacia, la 4907 copii (cohorte ATP) s-a administrat fie un vaccin investigațional cu 1'l valențe (11 Pn-PD) care conținea 10 serotipuri din Synflorix (împreună cu serotipul 3 a cărui eficacitate nu a fost demonstrată) sau un vaccin de control (vaccin hepatitis A) conform schemei de vaccinare în lunile 3, 4, 5 și 12-15.

Eficacitatea vaccinului 11 Pn-PD asupra primei apariții a unui episod OMA determinat de serotipurile pneumococice relateionate cu vaccinul a fost de 52,6% (I \hat{I} 95%: 35,0; 65,5). Eficacitatea specifică serotipurilor în primul episod OMA a fost demonstrată pentru serotipurile 6B (86,5%, I \hat{I} 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, I \hat{I} 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, I \hat{I} 95%: 6,3; 65,4) și 23F (70,8%, I \hat{I} 95%: 20,8; 89,2). Pentru alte serotipuri vaccinale, numărul de OMA a fost prea mic pentru a permite extragerarea oricărora concluzii cu privire la eficacitate.

Eficacitatea asupra oricărui episod OMA determinat de oricare serotip pneumococic a fost 51,5%, (I \hat{I} 95%: 36,8; 62,9). Eficacitatea vaccinului împotriva primului episod de OMA NTHi a fost de 31,1% (I \hat{I} 95%: -3,7; 54,2, fără semnificație). Eficacitatea împotriva oricărui episod de OMA NTHi a fost de 35,3% (I \hat{I} 95%: 1,8; 57,4). Eficacitatea estimată a vaccinului asupra oricărora episoade clinice de otită medie indiferent de etiologie a fost de 33,6% (I \hat{I} 95%: 20,8; 44,3).

Pe baza procesului de puncte imunologică al răspunsului funcțional (OPA) al Synflorix cu formula cu 11 valențe folosită în cadrul studiului POET, este de așteptat ca Synflorix să furnizeze o eficacitate protectoare similară împotriva OMA pneumococice.

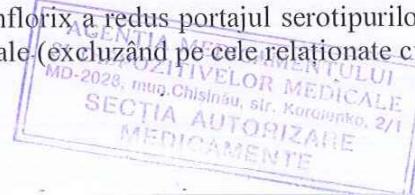
Nu a fost observată o creștere a incidenței OMA determinate de alte bacterii patogene sau a serotipurilor non-vaccinale/non-relaționale cu vaccinul nici în cadrul studiului COMPAS (pe baza celor câteva cazuri raportate) nici în cadrul studiului POET.

Eficacitatea împotriva OMA diagnosticate de medic și raportate de părinți a fost studiată în cadrul unui studiu conex din cadrul studiului FinIP. Eficacitatea vaccinului, pentru acest criteriu final de evaluare a eficacității pentru OMA, a fost de 6,1% (I \hat{I} 95% : -2,7; 14,1) pentru schema de vaccinare primară 3+1 și de 7,4% (I \hat{I} 95% -2,8; 16,6) pentru schema de vaccinare primară 2+1, în cadrul cohortei de sugari vaccinați.

Impactul asupra portajului rinofaringian (PR)

Efectul Synflorix asupra portajului rinofaringian a fost studiat în cadrul a 2 studii, dublu-orb randomizate, care utilizau un grup de control inactiv: în cadrul studiului conex din FinIP din Finlanda (5023 subiecți) și în cadrul studiului COMPAS (1700 subiecți).

În cadrul ambelor studii, COMPAS și studiul conex finlandez, Synflorix a redus portajul serotipurilor prezente în vaccin, cu o aparentă creștere în serotipurile non-vaccinale (excluzând pe cele relateionate cu



vaccinul) după administrarea dozei de rapel. Rezultatele nu au fost semnificative statistic pe parcursul tutoror analizelor efectuate în studiul COMPAS. Cu toate acestea, evaluate împreună, a existat o tendință de scădere per total a portajului pneumococic.

În cadrul ambelor studii au existat scăderi semnificative ale serotipurilor individuale 6B și 19F. În cadrul studiului conex finlandez a fost observată, de asemenea, o reducere semnificativă pentru serotipurile individuale 14, 23F și, în cadrul schemei primare de vaccinare cu 3 doze, pentru serotipul reactiv încrucisat 19A.

În cadrul unui studiu clinic a fost evaluat PR la sugari cu serologie HIV-pozitiv ($N = 83$) și sugari cu serologie HIV-negativ, născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv ($N = 101$) și a fost comparat cu datele obținute la sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-negativ ($N=100$). Expunerea la sau infecția cu HIV nu au dus, aparent, la modificarea efectului Synflorix asupra portajului pneumococic până la vârsta de 24-27 luni (de exemplu, până la 15 luni după administrarea dozei de rapel).

Eficacitatea în cadrul supravegherii de după punerea pe piață

În Brazilia, Synflorix a fost introdus în cadrul programului național de imunizare (PNI) folosind o schemă de administrare la copii de 3+1 doze (la vârstă de 2, 4 și 6 luni, cu o doză de rapel la 12 luni) și în cadrul unei campanii de vaccinare tardivă la copiii cu vîrste până în 2 ani. Pe baza supravegherii de aproape 3 ani în urma introducerii Synflorix, un studiu pe cazuri controlate,conforme, a raportat o scădere semnificativă a BPI confirmată pe culturi sau confirmata PCR determinată de orice serotip din compoziția vaccinului și a BPI determinată de serotipurile individuale 6B, 14 și 19A.

Tabel 4: Rezumatul eficienței Synflorix împotriva BPI în Brazilia

Tipuri de BPI ⁽¹⁾	Eficacitatea ajustată ⁽²⁾ % (I \hat{I} 95%)
BPI provocată de orice serotip din cadrul vaccinului ⁽³⁾	83,8% (65,9;92,3)
- Pneumonie invazivă sau bacteriemie	81,3% (46,9;93,4)
- Menigită	87,7% (61,4;96,1)
BPI provocată de serotipuri individuale ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8;96,1)
- 14	87,7% (60,8;96,1)
- 19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) BPI confirmată pe culturi sau PCR

(2) Eficacitatea ajustată reprezintă reducerea procentuală a BPI în cadrul grupului vaccinat cu Synflorix în comparație cu grupul nevaccinat, fiind controlați factorii perturbatori.

(3) Cazurile confirmate pe culturi sau PCR pentru serotipurile 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F au contribuit la analiză.

(4) Serotipuri individuale pentru care a fost obținută semnificația statistică în cadrul analizei eficacității controlând factorii perturbatori (nu au fost făcute ajustări pentru multiplicitate).

În Finlanda, Synflorix a fost introdus în cadrul PNI folosind o schemă de administrare la copii de 2+1 doze (la vîrstă de 3 și 5 luni, cu o doză de rapel la 12 luni), fără campanie de vaccinare tardivă. Comparația înainte și după introducerea în PNI sugerează o scădere semnificativă în incidența oricărei BPI confirmată pe culturi, orice BPI provocată de serotipurile din cadrul vaccinului și BPI determinată de serotipul 19A.

Tabel 5: Ratele BPI și reducerile corespunzătoare ale ratelor în Finlanda

BPI	Incidența per 100 000 persoane-în anii expunerii		Reducerea relativă a ratei ⁽¹⁾ % (95% CI)
	Înainte de PNI	După PNI	

Oricare confirmată pe culturi	62,9	12,9	80% (72;85)
Oricare provocată de serotipurile din cadrul vaccinului ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86;95)
Serotipul 19A	5,5	2,1	62% (20;85)

- (1) Reducerea relativă a ratei indică cât de mult a fost redusă incidența BPI la copii cu vârstă ≤ 5 ani în cadrul cohortei la care s-a administrat Synflorix (urmărītă pe o perioadă de 3 ani după introducerea în PNI) în comparație cu cohortele nevaccinate, cu date istorice, organizate pe vîrstă, anotimp (fiecare urmărītă pe o perioadă de 3 ani înainte de introducerea Synflorix în cadrul PNI).
- (2) Cazurile confirmate pe culturi pentru serotipurile 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F au contribuit la analiză.

În Quebec, Canada, Synflorix a fost introdus în cadrul programului de imunizare a sugarilor (schema de imunizare primară cu 2 doze la sugari cu vârstă mai mică de 6 luni și o doză de rapel administrată la 12 luni) după utilizarea de Prevenar septavalent pe parcursul a 4,5 ani. Pe baza supravegherii de 1,5 ani după introducerea Synflorix, cu un procent de acoperire de peste 90% în cadrul grupului de vârstă eligibil pentru vaccinare, a fost observată o scădere a incidenței BPI induse de serotipurile din compoziția vaccinului (determinată mai ales de schimbările cu privire la boala provocată de serotipul 7F) fără a fi observată o creștere concomitentă în incidența BPI determinată de serotipurile care nu intră în compoziția vaccinului. În ansamblu, incidența BPI a fost de 35/100000 persoane - în anii în care cohortele au fost expuse la Synflorix și de 64/100000 persoane-în anii expunerii la Prevenar septavalent, reprezentând o diferență semnificativă statistic ($p = 0,03$). Nu a putut fi determinat un efect direct cauză-efect pe baza studiilor observaționale de acest tip.

Non-inferioritatea imunologică a Prevenar septavalent

Evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI) înainte de obținerea licenței a fost bazată pe compararea răspunsurilor imune obținute în cazul celor șapte serotipuri comune pentru Synflorix și un alt vaccin pneumococic conjugat (adică, Prevenar septavalent), pentru care eficacitatea protectoare a fost evaluată în prealabil, aşa cum a fost recomandat de OMS. Au fost măsurate, de asemenea, răspunsurile imune obținute la cele trei serotipuri care există în plus în compoziția Synflorix. Într-un studiu clinic comparativ direct cu Prevenar septavalent, non-inferioritatea răspunsului imun la Synflorix, aşa cum este măsurată prin testul ELISA, a fost demonstrată pentru toate serotipurile, cu excepția 6B și 23F (limita superioară a II 96,5% în jurul diferenței dintre grupuri $>10\%$) (Tabelul 6). Pentru serotipurile 6B și 23F, 65,9%, respectiv 81,4% dintre sugarii vaccinați la 2, 3 și 4 luni au atins valoarea prag a anticorpilor (de 0,2 µg/ml) la o lună după administrarea celei de a treia doze de Synflorix, în comparație cu 79,0%, respectiv 94,1%, după utilizarea a trei doze de Prevenar septavalent. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară, deoarece Synflorix s-a dovedit a fi eficace în cazul bolii pneumococice invazive (BPI) determinată de serotipul 6B în cadrul unui studiu clinic dublu-orb, randomizat, de tip cohortă (vezi Tabelul 1).

Procentul copiilor vaccinați care au atins valoarea prag pentru cele trei serotipuri suplimentare din compoziția Synflorix (1, 5 și 7F) a fost de 97,3%, 99,0%, respectiv de 99,5% iar răspunsul împotriva celor 7 serotipuri comune (95,8%) a fost cel puțin la fel de bun ca răspunsul la Prevenar agregat septavalent.

Tabel 6: Analiză comparativă între Prevenar septavalent și Synflorix, în procente de subiecți cu concentrații în anticorpi $> 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$, la o lună după administrarea dozei 3

Anticorp	Synflorix		Prevenar septavalent		Diferență % $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Prevenar septavalent minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	II 96,5%	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	DISPOZIȚIA MEDICALĂ MO-2020, num. Chișinău, str. Republicii, 2/1 SECTIA AUTORIZARE MEDICAMENTE	0,28 OR 2,56 AL

Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Mediile geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor post-vaccinare primară apărute după vaccinarea cu Synflorix împotriva celor șapte serotipuri comune au fost mai mici decât cele observate la Prevenar septavalent. MCG pre-rapel (8 până la 12 luni după ultima doză din schema de vaccinare primară) au fost, în general, similare pentru ambele vaccinuri. După doza de rapel, MCG observate la administrarea de Synflorix au fost mai mici în cazul celor mai multe serotipuri comune cu Prevenar septavalent.

În același studiu, Synflorix a demonstrat că determină formarea de anticorpi funcționali pentru toate serotipurile conținute în vaccin. Pentru fiecare dintre cele șapte serotipuri comune, 87,7% până la 100% dintre copiii vaccinați cu Synflorix și 92,1% până la 100% dintre copiii vaccinați cu Prevenar au atins un titru OPA ≥ 8 la o lună după administrarea celei de a treia doze. Diferența între ambele vaccinuri în termeni de procente de subiecți vaccinați cu titruri OPA ≥ 8 a fost <5% pentru toate serotipurile comune, inclusiv 6B și 23F. Mediile geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor post-vaccinare primară și post-rapel observate la administrarea Synflorix au fost mai mici decât cele observate la administrarea de Prevenar septavalent pentru cele șapte serotipuri comune, cu excepția serotipului 19F.

În cazul serotipurilor 1, 5 și 7F, procentele copiilor vaccinați cu Synflorix care au atins un titru OPA ≥ 8 au fost de 65,7%, 90,9%, respectiv 99,6% după vaccinarea primară și de 91,0%, 96,3%, respectiv 100% după rapel. Răspunsul OPA pentru serotipurile 1 și 5 a fost de o magnitudine mai mică decât răspunsul pentru fiecare dintre celelalte serotipuri. Nu se cunosc implicațiile acestor date cu privire la eficacitatea protectoare. Răspunsul la serotipul 7F a fost de același ordin de mărime ca în cazul celor șapte serotipuri comune celor două vaccinuri. De asemenea, a fost demonstrat faptul că Synflorix induce un răspuns imunitar la serotipul cros-reactiv 19A, 48,8% (I_{95%}: 42,9;54,7) dintre copiii vaccinați atingând un titru OPA 8 la o lună după administrarea dozei de rapel.

Administrarea celei de a patra doze (doza de rapel) într-al doilea an de viață a induș un răspuns anamnestic al anticorpilor, măsurat prin teste ELISA și OPA pentru serotipurile vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A, demonstrând inducerea memoriei imunitare după efectuarea schemei de vaccinare primară corespunzătoare cu trei doze.

Date suplimentare de imunogenitate Sugari cu vârstă între 6 săptămâni și 6 luni

Schema de vaccinare primară cu 3 doze

În studiile clinice imunogenitatea Synflorix a fost evaluată după o schemă primară de vaccinare cu 3 doze (N=6941), momentele administrării dozelor fiind diferite (la vîrstă de 6-10-14 săptămâni, 2-3-4, 3-4-5 sau 2-4-6 luni) și ulterior a patra doză (rapel) (N=5645) fiind administrată la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială și începând cu vîrstă de 9 luni. În general, au fost observate răspunsuri post-vaccinare comparabile în cazul diferitelor scheme, cu toate că au existat răspunsuri imunitare oarecum mai mari în cazul schemei de vaccinare la 2-4-6 luni.

Schema de vaccinare primară cu 2 doze

În studiile clinice, imunogenitatea Synflorix a fost evaluată după o schemă de vaccinare primară cu 2 doze (N=470), momentele administrării dozelor fiind diferite (la vîrstă de 6-14 săptămâni, 2-4 sau 3-5 luni) și ulterior a treia doză (rapel) (470 subiecți) fiind administrată la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială și începând cu vîrstă de 9 luni.

Un studiu clinic realizat în patru țări europene a evaluat imunogenitatea Synflorix la subiecți cărora li s-a administrat schema primară cu 2 sau 3 doze. Cu toate că nu a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește procentele subiecților care prezintau o concentrație a anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), pentru serotipurile 6B și 23F procente subiecților au fost mai mici în comparație cu celelalte serotipuri ale-vaccinului (Tabelul 7 și Tabelul 8). Procentul de subiecți cu titru OPA ≥ 8 la

subiecții la care se utilizase schema de vaccinare primară cu 2 doze, comparativ cu subiecții la care se administrase schema de vaccinare primară cu 3 doze a fost mai mic pentru serotipurile 6B, 18C și 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% pentru schema de vaccinare primară cu 2 doze și respectiv 88,9%, 96,2%, 97,7% pentru schema de vaccinare primară cu 3 doze). Pe total, persistența răspunsului imunitar până la rapelul administrat la vîrstă de 11 luni a fost mai scăzută pentru subiecții vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze. În ambele scheme a fost observat un răspuns la rapel pentru fiecare serotip al vaccinului (Tabelul 7 și Tabelul 8), care indică o imunizare primară. După doza de rapel a fost observat un procent mai mic al subiecților cu titru OPA ≥ 8 în cadrul schemei cu 2 doze pentru serotipurile 5 (87,2% comparativ cu 97,5% pentru subiecții vaccinați conform schemei de vaccinare cu 3 doze) și 6B (81,1% comparativ cu 90,3%), toate celelalte răspunsuri fiind comparabile.

Tabelul 7: Procentul subiecților vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze cu concentrație a anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ la o lună după completarea schemei de vaccinare primară și la o lună după administrarea dozei de rapel

Anticorp	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post schema de vaccinare primară			Post doza de rapel		
	%	Îl 95%		%	Îl 95%	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

Tabelul 8: Procentul subiecților vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 3 doze cu concentrație a anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ la o lună după completarea schemei de vaccinare primară și la o lună după administrarea dozei de rapel

Anticorp	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post schema de vaccinare primară			Post doza de rapel		
	%	Îl 95%		%	Îl 95%	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Similar, pentru serotipul reactiv încrucisat 19A au fost observate MGC ale anticorpilor ELISA post-schemă primară de vaccinare și post-doză de rapel pentru schema de administrare cu 2 doze [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (Îl 95%: 0,12;0,17) și 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (Îl 95%: 0,58;0,92)] și pentru schema de administrare cu 3 doze [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (Îl 95%: 0,16;0,24) și 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (Îl 95%: 0,69;1,11)]. Procentul de subiecți cu titruri OPA ≥ 8 și MGC observate post-schemă primară de vaccinare și post-doză de rapel a fost mai scăzut în cadrul

schemei de imunizare cu 2 doze în comparație cu schema cu 3 doze. În ambele scheme a fost observat un răspuns la rapel care indică o imunizare primară.

Nu se cunosc consecințele clinice al răspunsurilor imune mai scăzute post schema de vaccinare primară și doza de rapel, observate la administrarea schemei de imunizare primară cu două doze.

Un studiu efectuat în Africa de Sud a evaluat imunogenitatea Synflorix, administrat ca doză de rapel la vîrstă de 9-10 luni, după schema de imunizare primară cu 3 doze (la vîrstă de 6, 10 și 14 săptămâni) sau 2 doze (la vîrstă de 6 și 14 săptămâni). După imunizarea primară, pentru serotipurile din compoziția vaccinului, procentele de subiecți care au atins pragul de anticorpi și titrul OPA ≥ 8 au fost similare după admininstrarea a 2 doze, comparativ cu admininstrarea a 3 doze, cu excepția procentului mai mic de titru OPA pentru serotipul 14.

MGC ale anticorpilor și MGT OPA au fost mai scăzute după admininstrarea celei de-a 2 doze, pentru majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului.

Pentru serotipul reactiv încrucisat 19 A, după imunizarea primară, în ambele grupuri au fost observate procente similară de subiecți care au atins titrul prag de anticorpi, titruri OPA ≥ 8 și valori similare ale MGC ale anticorpilor și MGT OPA. În ansamblu, persistența răspunsului imun înaintea administrării dozei de rapel a fost mai mică la admininstrarea celei de-a două doze, comparativ cu admininstrarea celei de-a 3 doze, pentru majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului și similară pentru serotipul 19 A.

Administrarea dozei de rapel la 9-10 luni

Într-un studiu derulat în Africa de Sud, doza de rapel administrată la 9-10 luni a indus creșteri semnificative în ceea ce privește MGC ale anticorpilor și MGT a OPA pentru fiecare serotip din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A, atât la grupul la care s-a administrat schema cu 2 doze, cât și la grupul la care s-a administrat schema cu 3 doze, indicând o imunizare primară.

Administrarea dozei de rapel la 9-12 luni comparativ cu admininstrarea la 15-18 luni

Un studiu clinic derulat în India care a evaluat admininstrarea dozei de rapel la 9-12 luni sau la 15-18 luni, la un număr de 66, respectiv 71 copii, după imunizarea primară la 6, 10 și 14 săptămâni, nu a arătat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește MGC ale anticorpilor. La majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului precum și la serotipul 19 A, a fost observată o valoare mai mare a MGT OPA, în cazul grupului căruia i s-a administrat doza de rapel la 15-18 luni.

Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Memorie imunitară

În perioada de urmărire a studiului european care evalua schemele de vaccinare primară cu 2 doze și, respectiv cu 3 doze, persistența anticorpilor la vîrstă de 36-46 de luni a fost demonstrată la subiecții cărora le-a fost administrată schema de imunizare primară cu 2 doze, urmată de admininstrarea dozei de rapel, cel puțin 83,7% dintre subiecți rămânând seropozitivi pentru serotipurile din compoziția vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A. La subiecții cărora le-a fost administrată schema de imunizare primară cu 3 doze, urmată de admininstrarea dozei de rapel, cel puțin 96,5 % dintre subiecți au rămas seropozitivi pentru serotipurile din compoziția vaccinului și 86,4 % pentru serotipul 19A.

După utilizarea unei singure doze de Synflorix, administrată în cursul celui de-al 4-lea an de viață, ca doză de provocare, creșterea MGC ale anticorpilor ELISA și ale MGT OPA ante și post vaccinare, a fost similară pentru subiecții vaccinați conform schemelor de imunizare cu 2 doze și cu 3 doze.

Aceste rezultate sunt indicatori ai memoriei imunologice pentru serotipurile din compoziția vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A, la subiecții vaccinați conform schemei primare de imunizare.

Sugari și copii nevaccinați anterior cu vîrstă ≥ 7 luni

Răspunsul imunitar provocat de către Synflorix la copii cu vîrstă mai mare și nevaccinați anterior a fost evaluat în trei studii clinice.

Primul studiu clinic a evaluat răspunsul imunitar pentru serotipurile din cadrul vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A la copii cu vîrste cuprinse între 7-11 luni, 12-23 luni și 2 până la 5 ani.

- Copiilor cu vîrstă cuprinsă între 7-11 luni li s-au administrat 2 doze în cadrul vaccinării primare, urmate de o doză de rapel în al doilea an de viață. Răspunsurile imunitare obținute după doza de rapel

la copiii din acest grup de vîrstă au fost, în general, similare cu cele observate după doza de rapel la sugarii care au fost vaccinați la vîrstă mai mică de 6 luni cu 3 doze de vaccin.

- La copiii cu vîrstă cuprinsă între 12-23 luni răspunsurile imunitare obținute după două doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute la sugari cu vîrstă mai mică de 6 luni după trei doze, cu excepția serotipurilor 18C și 19F din compoziția vaccinului și, de asemenea, pentru serotipul 19A, pentru care răspunsurile au fost mai mari la copiii cu vîrste cuprinse între 12-23 luni.
- La copiii cu vîrstă cuprinsă între 2 și 5 ani, cărora li s-a administrat o doză, MCG ale anticorpilor ELISA au fost similare pentru 6 serotipuri ale vaccinului și, de asemenea, pentru serotipul 19A comparativ cu cele atinse în cadrul unei scheme de vaccinare cu 3 doze la sugari cu vîrstă mai mică de 6 luni, fiind mai mici pentru 4 serotipuri ale vaccinului (serotipul 1, 5, 14 și 23F). MGT ale OPA au fost similare sau mai mari după administrarea unei singure doze comparativ cu administrarea unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze la sugari cu vîrstă mai mică de 6 luni, cu excepția valorilor obținute pentru serotipul 5.

În cadrul celui de-al doilea studiu clinic, administrarea unei doze unice la patru luni după administrarea a două doze conform schemei de imunizare tardivă la vîrstă de 12-20 luni a determinat o creștere marcată a MCG ale anticorpilor ELISA și MGT ale OPA (când sunt comparate răspunsurile pre și post administrare pentru ultima doză), indicând faptul că administrarea a două doze conform schemei de imunizare tardivă determină o imunizare adekvată.

Cel de-al treilea studiu clinic a demonstrat că administrarea a 2 doze la un interval de 2 luni începând cu vîrstă de 36-46 de luni a determinat, pentru fiecare dintre serotipurile vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A, valori mai mari ale MCG ale anticorpilor ELISA și ale MGT a OPA decât cele observate la o lună în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze. Procentul subiecților cu concentrații ale anticorpilor ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ sau cu un titru OPA ≥ 8 pentru fiecare serotip al vaccinului a fost comparabil sau mai mare în grupul evaluat decât în cazul sugarilor cărora li s-a administrat schema primară de vaccinare cu 3 doze.

Persistența de lungă durată a anticorpilor nu a fost investigată după administrarea unei scheme de vaccinare primară plus rapel la sugari sau după vaccinarea primară cu două doze la copii mai mari.

Într-un studiu clinic, s-a demonstrat că Synflorix poate fi administrat în siguranță ca doză de rapel în al doilea an de viață, la copiii cărora li s-au administrat în cadrul schemei de vaccinare primară 3 doze de Prevenar septavalent. Studiul a arătat că răspunsurile imunitare determinante de cele 7 serotipuri comune au fost comparabile cu cele observate după administrarea dozei rapel cu Prevenar septavalent. Cu toate acestea, copiii cărora li s-a administrat în schema primară de vaccinare Prevenar septavalent nu vor fi protejați împotriva serotipurilor suplimentare conținute în Synflorix (1, 5 și 7F).

Astfel, nu pot fi predictibile gradul și durata protecției împotriva bolii pneumococice invazive și a otitei medii acute determinate de aceste trei serotipuri la copiii din acest grup de vîrstă, după administrarea unei doze unice de Synflorix.

Date de imunogenitate la nou-născuți prematuri

Imunogenitatea Synflorix la nou-născuții prematuri cu vîrstă foarte mică (perioada de gestație 27-30 de săptămâni) (N=42), nou-născuții prematuri (perioada de gestație 31- 36 de săptămâni) (N=82) și copiii născuți la termen (perioada de gestație > 36 de săptămâni) (N=132) a fost evaluată în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze administrate la vîrstă de 2,4 și 6 luni.

Imunogenitatea după o a patra doză (doza de rapel) la 15 și 18 luni a fost evaluată la 44 nou-născuți prematuri cu vîrstă foarte mică, 69 nou-născuți prematuri și 127 născuți la termen.

La o lună după completarea schemei primare de vaccinare (după cea de-a treia doză), pentru fiecare serotip al vaccinului, cel puțin 92,7% dintre subiecți au înregistrat concentrații ale anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) și cel puțin 81,7% au înregistrat titruri OPA ≥ 8 , în afară de serotipul 1 (cel puțin 58,8% cu titruri OPA ≥ 8). Au fost observate MGC ale anticorpilor și MGT a OPA similare pentru toți sugarii, cu excepția valorilor și mai scăzute ale MGC ale anticorpilor pentru serotipurile 4, 5, 9V și pentru serotipul crosreactiv 19A la nou-născuții prematuri cu vîrstă foarte mică și scăderi ale MGT a OPA pentru serotipul 5 la nou-născuții prematuri cu vîrstă foarte mică. Relevanța clinică pentru aceste diferențe nu este cunoscută.

La o lună după administrarea dozei de rapel au fost înregistrate creșteri ale MGC ale anticorpilor și MGT a OPA pentru fiecare serotip și pentru serotipul reactiv încrucisat 19A, indicând memória imunologică.

Valori similare ale MGC ale anticorpilor și MGT a OPA au fost observate pentru toți sugarii, cu excepția unei scăderi a MGT a OPA pentru serotipul 5 la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică. Pe total, cel puțin 97,6% dintre subiecți au înregistrat concentrații ale anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) și cel puțin 91,9% au înregistrat titruri OPA ≥ 8 pentru fiecare dintre serotipurile din compoziția vaccinului.

Imunogenitatea la grupe speciale de pacienți

Sugari cu serologie HIV-pozițiv (HIV+/+) și sugari cu serologie HIV-negativ, născuți din mame cu serologie HIV-pozițiv (HIV+/-)

Într-un studiu clinic realizat în Africa de Sud, s-a evaluat imunogenitatea Synflorix la 70 de sugari cu serologie HIV-pozițiv (HIV+/+), 91 de copii cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozițiv (HIV+/-) și 93 de copii cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-negativ (HIV-/-), administrarea efectuându-se în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze (la vîrstă de 6,10 și 14 săptămâni), urmate de o doză de rapel (la vîrstă de 9-10 luni). Au fost înrolați în studiu numai sugarii cu serologie HIV +/+ încadrați, conform clasificării OMS, în stadiul 1 (asimptomatic) sau 2 (simptome ușoare).

În cazul celor mai multe serotipuri ale vaccinului, comparațiile între grupuri nu au sugerat nicio diferență în ceea ce privește răspunsurile imune post-imunizare primară la grupul cu serologie HIV +/+ și grupul cu serologie HIV -/- sau la grupul cu serologie HIV +/- și grupul cu serologie HIV -/-, exceptând faptul că, în general, la grupul cu serologie HIV +/+ s-a înregistrat un procent mai scăzut de subiecți care ating titruri OPA ≥ 8 , precum și scăderea MGT a OPA. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei diminuări a răspunsului OPA post-imunizare primară. În cazul serotipului reactiv încrucișat 19A, rezultatele nu au sugerat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește MCG-ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA.

Administrarea dozei de rapel Synflorix la sugarii cu serologie HIV +/+ și la sugarii cu serologie HIV +/- a indus creșteri semnificative în ceea ce privește MCG ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA pentru fiecare serotip al vaccinului precum și pentru serotipul 19A, indicând imunizarea primară. În cazul celor mai multe serotipuri ale vaccinului, precum și a serotipului 19A, comparațiile între grupuri nu au indicat nicio diferență post-administrarea dozei de rapel în ceea ce privește MCG ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA la grupul cu serologie HIV +/+ și grupul cu serologie HIV -/- sau la grupul cu serologie HIV +/- și grupul cu serologie HIV -/-.

Rezultatele privind proteina D au indicat răspunsuri imune comparabile între grupuri, după imunizarea primară și după rapel.

În fiecare grup, persistența răspunsului imun a fost observată la 24-27 luni (de exemplu la până la 15 luni după administrarea dozei de rapel).

Copii cu siclemie

Un studiu clinic realizat în Burkina Faso a evaluat imunogenitatea Synflorix, administrat unui număr de 146 de copii cu siclemie (boala hemoglobinei SS, boala hemoglobinei SC sau cu β - talasemie) comparativ cu 143 copii de aceeași vîrstă care nu erau diagnosticati cu siclemie.

Dintre copiii cu siclemie, la 48 de copii cu vîrstă < 6 luni s-a administrat schema de vaccinare primară la vîrstă de 8, 12 și 16 săptămâni, urmată de doza de rapel la vîrstă de 9- 10 luni; 50 de copii cu vîrste cuprinse între 7-11 luni și 48 de copii cu vîrstă cuprinsă între 12-23 de luni au fost imunizați tardiv, conform vîrstei. Răspunsul imun la Synflorix pentru fiecare serotip din compoziția vaccinului precum și pentru serotipul 19 A, dar și pentru proteina D, nu este influențat aparent de siclemie.

Copii cu disfuncție splenică

Imunogenitatea și siguranța Synflorix au fost evaluate la un număr limitat de subiecți, vaccinați sau nevaccinați cu schema de vaccinare primară, cu asplenie congenitală sau dobândită, disfuncție splenică sau deficiențe ale complementului: 6 subiecți cu vîrstă cuprinsă între 2 și 5 ani și 40 de subiecți cu vîrstă cuprinsă între 6 și 17 ani (Synflorix este indicat până la vîrstă de 5 ani). S-a demonstrat că Synflorix este imunogen și nu au fost observate alte probleme referitoare la siguranță în acest studiu.

Imunogenitatea Synflorix care conține conservantul 2-fenoxyetanol (2-FE)

Imunogenitatea Synflorix care conține conservantul 2-FE (în ambalaj cu 4 doze) a fost evaluată la sugarii sănătoși vaccinați la vârsta de 6, 10 și 18 săptămâni și a fost comparată cu cea a sugarilor cărora li s-a administrat Synflorix fără conservant adăugat (160 subiecți înrolați pe grup).

Răspunsurile imune au fost comparate utilizând criterii de non-inferioritate în ceea ce privește raportul MGC de anticorpi (MGC din grupul de subiecți cărora li s-a administrat Synflorix fără 2-FE comparativ cu MGC din grupul de subiecți cărora li s-a administrat Synflorix cu 2-FE) pentru fiecare din cele 10 serotipuri din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A reactiv încrucișat.

A fost demonstrată non-inferioritatea, deoarece limita superioară a I^l 95% bilateral al raporturilor MGC de anticorpi a fost sub 2 pentru fiecare dintre cele 10 serotipuri din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A. În plus, MGT OPA s-au situat în același interval pentru ambele grupuri.

Utilizarea Synflorix și a vaccinului PCV 13-valent în cadrul schemei de imunizare a unei persoane

Utilizarea Synflorix și a PCV13 în cadrul schemei de imunizare a unei persoane (interschimbabilitatea) a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic efectuat în Mexic. Sugarii au primit 2 doze de PCV13 (86 subiecți) sau 1 doză de PCV13 și 1 doză de Synflorix (89 subiecți), urmată de o doză de rapel cu Synflorix la vârsta de 12-15 luni, comparativ cu sugarii cărora li s-a administrat schema de vaccinare 2+1 cu Synflorix.

Pentru majoritatea celor 10 serotipuri comune, la 1 lună după schema de vaccinare primară și după rapel, procentul sugarilor care au obținut concentrații ale anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ și titruri OPA peste pragurile de referință au fost ridicate în cazul copiilor cărora li s-a administrat atât Synflorix, cât și PCV13: $\geq 97,7\%$ pentru 8 din 10 serotipuri, în ceea ce privește concentrațiile anticorpilor $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, și $\geq 92.0\%$ pentru 7 din 10 serotipuri în ceea ce privește titrurile OPA peste pragurile de referință. Pentru serotipul 19A reactiv încrucișat, aceste procente au fost de minim 86,5% și, respectiv, 88,0%.

Nu au fost identificate probleme legate de siguranță atunci când vaccinul a fost schimbat de la PCV13 la Synflorix în timpul schemei de vaccinare primare sau la rapel.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu o formulare de vaccin cu 11 valențe, reprezentativă pentru Synflorix, nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

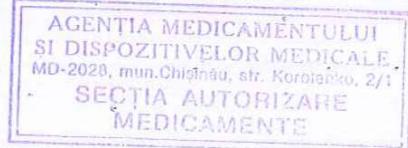
Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adsorbant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.



6.3 Perioada de valabilitate

48 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie injectabilă în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace, în ambalaje din carton sigilate.

Cutie cu 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringă preumplută

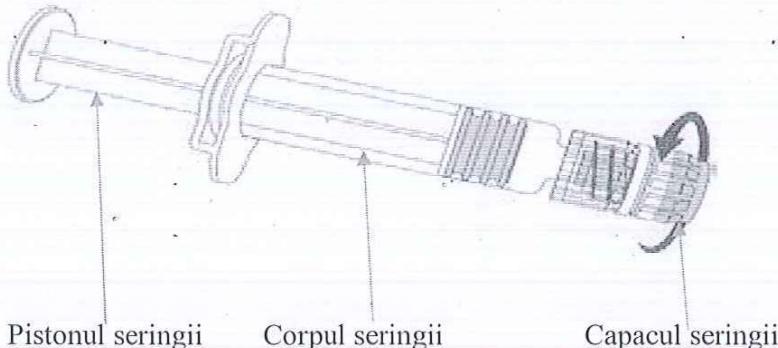
După un timp de păstrare, în seringă preumplută poate fi observat un depozit fin, de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul seringii preumplete trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricareia dintre ele, vaccinul trebuie aruncat.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit. Vaccinul trebuie agitat energetic înainte de utilizare.

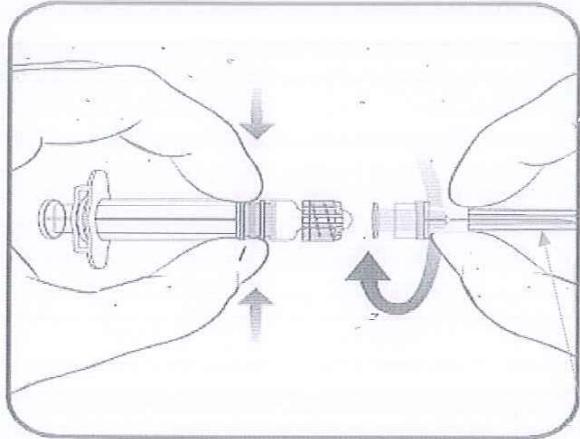
Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului

1. Se ține **corpul** seringii într-o mână (a se evita decuplarea pistonului seringii), se deșurubează capacul seringii prin rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.



2. Pentru a ataşa acul la seringă, se roteşte acul pe seringă în sensul acelor de ceasornic până când se percepă blocarea acestuia.

3. Se îndepărtează teaca protectoare a acului, căre, în anumite situații, poate fi puțin rigidă.



Teaca protectoare a acului

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

GlaxoSmithKline Biologicals
S.A. Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart,
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26433

9. DATA AUTORIZĂRII

11.08.2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

Suplimentar, despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de email: oax70065@gsk.com.

Reclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail: reclamatie@tetis.md sau la numărul de telefon +373 22 40 64 08.

