

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synflorix инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Synflorix инжекционна суспензия

Synflorix инжекционна суспензия в многодозова опаковка (2 дози)

Synflorix инжекционна суспензия в многодозова опаковка (4 дози)

Адсорбирана пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина

[*Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)*]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Пневмококов полизахарид серотип 1 ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 1</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 4 ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 4</i> ^{1,2})	3 микрограма
Пневмококов полизахарид серотип 5 ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 5</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 6B ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6B</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 7F ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 7F</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 9V ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 9V</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 14 ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 14</i> ^{1,2})	1 микрограм
Пневмококов полизахарид серотип 18C ^{1,3} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 18C</i> ^{1,3})	3 микрограма
Пневмококов полизахарид серотип 19F1,4 (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19F1,4</i>)	3 микрограма
Пневмококов полизахарид серотип 23F ^{1,2} (<i>Pneumococcal polysaccharide serotype 23F</i> ^{1,2})	1 микрограм

¹ адсорбиран върху алуминиев фосфат 0,5 милиграма Al³⁺

² конюгиран с протеин D (извлечен от нетипизируем *Haemophilus influenzae*) протеинов носител 9-16 микрограма

³ конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител 5-10 микрограма

⁴ конюгиран с дифтериен токсид протеинов носител 3-6 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция).

Ваксината е мътна бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация срещу инвазивно заболяване, пневмония и остър отит на средното ухо, причинявани от *Streptococcus pneumoniae* при кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години. За информация относно защитата срещу специфичните пневмококови серотипове вижте точки 4.4 и 5.1.

Употребата на Synflorix трябва да се определя въз основа на официалните препоръки, като се вземат предвид въздействието върху пневмококовите заболявания при различните възрастови групи, както и вариабилността на епидемиологията в различните географски области.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Схемите за имунизация със Synflorix трябва да се основават на официалните препоръки.

Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

Първична имунизация с три дози

Препоръчаната имунизационна схема за осигуряване на оптимална защита се състои от четири дози, всяка по 0,5 ml. Първичната имунизация при кърмачета се състои от три дози, като първата доза обикновено се прилага на 2-месечна възраст, с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Първата доза може да бъде приложена още на 6-седмична възраст. Препоръчва се бустер (четвърта) доза най-малко 6 месеца след последната доза от първичната имунизация и може да бъде приложена от 9-месечна възраст (за предпочитане между 12- и 15-месечна възраст) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Първична имунизация с две дози

Алтернативно, когато Synflorix е прилаган като част от рутинната имунизационна програма при кърмачета, може да бъде приложена схема, която се състои от три дози, всяка по 0,5 ml. Първата доза може да бъде приложена още на 6-седмична възраст, с втора доза, приложена 2 месеца по-късно. Препоръчва се бустер (трета) доза най-малко 6 месеца след последната доза от първичната имунизация и може да бъде приложена от 9-месечна възраст нататък (за предпочитане между 12- и 15-месечна възраст) (вж. точка 5.1).

Преждевременно родени кърмачета (родени между 27-36 гестационна седмица)

При преждевременно родени кърмачета, родени на гестационна възраст най-малко 27 седмици, препоръчаната имунизационна схема се състои от четири дози, всяка по 0,5 ml. Първичната схема при кърмачета се състои от три дози, като първата доза се прилага на 2-месечна възраст с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Препоръчва се бустер (четвърта) доза най-малко 6 месеца след последната доза от първичната имунизация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Неваксинирани кърмачета и деца на възраст \geq 7 месеца

- кърмачета на възраст 7-11 месеца: Схемата на имунизация се състои от две дози за първична имунизация по 0,5 ml с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Препоръчва се прилагане на една бустер (трета) доза по време на втората година от живота с интервал от най-малко 2 месеца след последната доза от първичната имунизация.
- деца на възраст 12 месеца – 5 години: Схемата на имунизация се състои от две дози по 0,5 ml с интервал от най-малко 2 месеца между дозите.

Препоръчва се лицата, на които е приложена първата доза Synflorix, да завършат пълния курс на ваксинация със Synflorix.

Специални популации

При индивиди с основни заболявания, които ги предразполагат към инвазивно пневмококово заболяване (като инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), сърповидно-клетъчна анемия) или дисфункция на слезката, Synflorix може да бъде приложен съгласно по-горе описаните схеми на имунизация, с изключение на това, че 3-дозовата схема трябва да се прилага като първична имунизация при кърмачета, при които имунизацията се започва преди 6-месечна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Synflorix при деца на възраст над 5 години не са установени.

Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага чрез интрамускулно инжектиране. Предпочитаните места за приложение са антеролатералната част на бедрото при кърмачета или делтоидният мускул на мишницата при малките деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към някой от протеиновите носители.

Както при другите ваксини, прилагането на Synflorix трябва да бъде отложено при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, напр. настинка, не трябва да води до отлагане на имунизацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде подсигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

При прилагането на първична имунизация при недоносени кърмачета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система, трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48-72 часа. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група кърмачета е голяма, то ваксинирането трябва да се направи без отлагане.

При никакви обстоятелства Synflorix не трябва да се прилага вътресъдово или интрадермално. Няма данни за подкожно приложение на Synflorix.

При деца на възраст над 2 години, синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация като психогенна реакция към инжектирането с игла. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

Както и останалите ваксини, които се прилагат интрамускулно, Synflorix трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като при тези лица след интрамускулно приложение може да се появи кръвене.

Трябва да бъдат следвани също и официалните препоръки за имунизация срещу дифтерия, тетанус и *Haemophilus influenzae* тип b.

Недостатъчни са доказателствата, че Synflorix осигурява защита срещу пневмококови серотипове, които не се съдържат във ваксината, с изключение на кръстосано-реактивния серотип 19A (вж. точка 5.1), или срещу нетипизируем *Haemophilus influenzae*. Synflorix не осигурява защита срещу други микроорганизми.

Подобно на всяка друга ваксина, Synflorix може да не защити всички ваксинирани лица срещу инвазивно пневмококово заболяване, пневмония или отит на средното ухо, причинявани от серотиповете във ваксината и от кръстосано-реактивния серотип 19A. Освен това, тъй като отитът на средното ухо и пневмонията се причиняват от много микроорганизми, различни от серотиповете на *Streptococcus pneumoniae*, представени посредством ваксината, очаква се цялостната защита срещу тези заболявания да бъде ограничена и значително по-слаба в сравнение със защитата срещу инвазивно заболяване, причинено от серотиповете във ваксината и серотип 19A (вж. точка 5.1).

В клиничните изпитвания Synflorix предизвиква имунен отговор към всичките десет серотипа, включени във ваксината, но степента на отговорите варира между серотиповете. Функционалният имунен отговор към серотипове 1 и 5 е изразен в по-малка степен в сравнение с отговора срещу всички други серотипове на ваксината. Не е изяснено дали този по-слаб функционален имунен отговор срещу серотиповете 1 и 5 ще доведе до намалена защитна ефикасност срещу инвазивно заболяване, пневмония или отит на средното ухо, причинявани от тези серотипове (вж. точка 5.1).

Synflorix е показан за употреба при деца на възраст от 6 седмици до 5 години. Децата трябва да получат дозов режим със Synflorix, подходящ за тяхната възраст по времето на започване на ваксинационните серии (вж. точка 4.2). Все още не са налични данни за безопасност и имуногенност при деца на възраст над 5 години.

Деца с увреден имунен отговор, дължащ се на употребата на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, HIV инфекция, пренатална експозиция на антиретровирусна терапия и/или на HIV, или на други причини, може да са с намален антиялов отговор след имунизацията.

Има данни относно безопасността и имуногенността при кърмачета, инфектирани с HIV (асимптоматични или с леко изразени симптоми съгласно класификацията на СЗО), HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-положителни майки, деца със сърповидно-клетъчна анемия и деца с дисфункция на слезката (вж. точки 4.8 и 5.1). Липсват данни относно безопасността и имуногенността на Synflorix при индивиди от други специфични имунокомпрометирани групи и ваксинацията трябва да се обмисли при всеки отделен случай (вж. точка 4.2).

На деца, които са на възраст под 2 години трябва да се приложат подходящи за възрастта ваксинационни серии със Synflorix (вж. точка 4.2). Употребата на пневмококова конюгатна ваксина не заменя употребата на 23-валентни пневмококови полизахаридни ваксини при деца на възраст ≥ 2 години със заболявания (сърповидно-клетъчна анемия, аспления, HIV инфекция, хронично заболяване или такива, които имат други имунокомпрометиращи състояния), които ги поставят при по-висок риск от инвазивно заболяване, дължащо се на *Streptococcus pneumoniae*. Когато е препоръчително, децата в риск, които са на възраст ≥ 24 месеца и на които вече е направена първична имунизация със Synflorix, трябва да получат 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Интервалът между пневмококовата конюгатна ваксина (Synflorix) и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина не трябва да е по-малък от 8 седмици. Не са налични данни, показващи дали прилагането на пневмококова полизахаридна ваксина при деца, на които първичната имунизация е направена със Synflorix, може да доведе до намаляване на отговора към последващите дози от пневмококова полизахаридна или

пневмококова конюгатна ваксина.

Профилактичният прием на антипиретици преди или веднага след прилагане на ваксината може да намали честотата и интензитета на постваксиналните фебрилни реакции. Клиничните данни, генерирани с парацетамол и ибупрофен, предполагат, че профилактичната употреба на парацетамол може да понижи стойностите на повишената температура, докато профилактичната употреба на ибупрофен показва ограничен ефект при понижаването на температурните стойности. Клиничните данни предполагат, че парацетамол може да отслаби имунния отговор към Synflorix. Клиничното значение на това наблюдение, обаче, не е изяснено.

Профилактичната употреба на антипиретични лекарствени продукти се препоръчва:

- за всички деца, при които Synflorix се прилага едновременно с ваксини, съдържащи цялоклетъчна коклюшна съставка, поради по-високата честота на фебрилните реакции (вж. точка 4.8).
- за деца с гърчови заболявания или с минала анамнеза за фебрилни гърчове.

Антипиретичното лечение трябва да бъде започвано в съответствие с местните указания за лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употреба с други ваксини

Synflorix може да се прилага едновременно с която и да е от следните моновалентни или комбинирани ваксини [включително DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib]: дифтерия-тетанус-ацелуларна коклюшна ваксина (DTPa), ваксина срещу хепатит В (HBV), инактивирана полиомиелитна ваксина (IPV), ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), дифтерия-тетанус-цялоклетъчна коклюшна ваксина (DTPw), ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR), ваксина срещу варицела (V), конюгатна ваксина срещу менингококи от серогрупа С (CRM₁₉₇ и TT конюгати), конюгатна ваксина срещу менингококи от серогрупи А, С, W-135 и Y (TT конюгат), перорална полиомиелитна ваксина (OPV) и перорална ротавирусна ваксина. Различните инжекционни ваксини трябва винаги да се прилагат на различни инжекционни места.

Клиничните проучвания показват, че имунните отговори и профилите на безопасност на едновременно приложените ваксини не се повлияват, с изключение на отговора към инактивирания полиовирус тип 2, за който установените в проучванията резултати са непоследователни (серопротекция, варираща от 78% до 100%). В допълнение, при едновременно прилагане на ваксина срещу менингококи от серогрупи А, С, W-135 и Y (TT конюгат) с бустер доза от Synflorix по време на втората година от живота при деца, на които е направена първична имунизация с 3 дози от Synflorix, са наблюдавани по-ниски средна геометрична концентрация на антителата (GMC) и среден геометричен титър при опсонофагоцитно изследване (OPA GMT) за един пневмококов серотип (18С). Не е установено влияние на едновременното прилагане върху другите девет пневмококови серотипа. Наблюдавано е усилване на антитяловия отговор към Hib-TT конюгат, дифтерийния и тетаничния антигени. Клиничното значение на описаните по-горе находки не е известно.

Употреба с имunosупресорни лекарствени продукти за системно приложение

Както и при други ваксини, може да се очаква, че при пациенти, получаващи имunosупресивно лечение, може да не бъде постигнат задоволителен отговор.

Употреба с профилактично прилагане на антипиретични лекарства

Вижте точка 4.4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Synflorix не е предназначен за употреба при възрастни. Не са налични данни за употреба по време на бременност и кърмене при хора, както и репродуктивни проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Оценката на безопасността на Synflorix се основава на клинични изпитвания, включващи прилагането на 63 905 дози Synflorix на 22 429 здрави деца и 137 преждевременно родени кърмачета като първична имунизация. Освен това, 19 466 деца и 116 преждевременно родени кърмачета са получили Synflorix като бустер доза по време на втората година от живота. Безопасността е оценена също и при 435 деца, които преди това не са били ваксинирани, на възраст от 2 до 5 години, 285 от които са получили 2 дози Synflorix. Във всички изпитвания Synflorix е прилаган по едно и също време с препоръчаните детски ваксини.

Най-честите нежелани реакции при кърмачета, наблюдавани след първична имунизация, са били зачервяване на мястото на инжектиране и раздразнителност, проявили се съответно след приблизително 41% и 55% от всички дози. След бустер имунизация най-честите нежелани реакции са били болка на мястото на инжектиране и раздразнителност, които са се проявили съответно при приблизително 51% и 53%. Повечето от тези реакции са били леки до умерени по тежест и не са продължавали дълго.

Не е установено повишаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции при прилагането на последващите дози от първичните ваксинационни серии.

Местната реактогенност на първичния ваксинационен курс е подобна при кърмачета на възраст < 12 месеца и деца на възраст > 12 месеца, с изключение на болката на мястото на инжектиране, при която честотата се увеличава с увеличаване на възрастта: болка е докладвана при повече от 39% от кърмачетата на възраст < 12 месеца и при повече от 58% от децата на възраст > 12 месеца.

След бустер имунизация, при деца на възраст > 12 месеца е по-вероятно да се проявят реакции на мястото на инжектиране в сравнение с честотите, наблюдавани при кърмачета по време на първичните серии със Synflorix.

След наваксваща (catch-up) ваксинация при деца на възраст 12 до 23 месеца, са съобщавани случаи на уртикария по-често (нечести) в сравнение с процента на случаите, наблюдавани при кърмачета по време на първичната и бустер ваксинацията.

Реактогенността е по-висока при деца, получаващи едновременно ваксини, съдържащи цялоклетъчна коклюшна съставка. В едно клинично изпитване децата са ваксинирани със Synflorix (N=603) или със 7-валентната Prevenar (N=203) по едно и също време с DTPw-съдържаща ваксина. След първичния ваксинационен курс са докладвани повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и $> 39^{\circ}\text{C}$ съответно при 86,1% и 14,7% от децата, ваксинирани със Synflorix, и при 82,9% и 11,6% от децата, ваксинирани със 7-валентната Prevenar.

В сравнителни клинични изпитвания честотата на местните и общите нежелани събития, докладвани в рамките на 4 дни след всяка ваксинационна доза, е била в същия обхват, както след имунизация със 7-валентната Prevenar.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции (за всички възрастови групи), за които се счита, че са най-малко възможно свързани с ваксинацията, са класифицирани по честота.

По честота нежеланите реакции са съобщени като:

- Много чести: ($\geq 1/10$)
 Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
 Нечести: ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
 Редки: ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
 Много редки: ($< 1/10\ 000$)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Клинични изпитвания		
Нарушения на имунната система	Редки	Алергични реакции (като алергичен дерматит, atopичен дерматит, екзема)
	Много редки	Ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Загуба на апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност
	Нечести	Необичаен плач
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост
	Редки	Гърчове (включително фебрилни гърчове)
Съдови нарушения	Много редки	Болест на Kawasaki
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Апнея при недоносени кърмачета (≤ 28 гестационна седмица) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Диария, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
	Редки	Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка, зачервяване, подуване на мястото на инжектиране, висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години)
	Чести	Реакции на мястото на инжектиране като уплътняване на мястото на инжектиране, висока температура $> 39^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години)
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране като хематом на мястото на инжектиране, кръвоизлив и възелче
<i>Нежелани реакции, докладвани допълнително, след бустер имунизация на първични серии и/или наваксваща (catch-up) имунизация:</i>		
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие (възраст от 2 до 5 години)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене (възраст от 2 до 5 години)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст от 2 до 5 години)
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране като пруритус, висока температура $> 40^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години), висока

		температура > 39°C ректално (възраст от 2 до 5 години), дифузно подуване на инжектирания крайник, понякога с включване на съседна става
Постмаркетингов опит		
Нарушения на имунната система	Много редки	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Редки	Хипотоничен-хипореспонсивен епизод

Специални популации

Безопасността на Synflorix е оценена при 83 HIV-положителни (HIV+/+) кърмачета (асимптоматични или с леко изразени симптоми съгласно класификацията на СЗО), 101 HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-положителни майки (HIV+/-) и 50 кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия (SCD), получаващи първична ваксинация. От тях, 76, 96 и 49 кърмачета, съответно, получават една бустерна доза. Безопасността на Synflorix е оценена също при 50 деца със SCD, при които ваксинацията е започнала на възраст от 7-11 месеца, всички получаващи бустерната ваксинация, и при 50 деца със SCD, при които ваксинацията е започнала на възраст от 12-23 месеца. Резултатите предполагат сравними профили на реактогенност и безопасност на Synflorix между групите на високо рисковите и здравите деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пневмококови ваксини, АТС код: J07AL52

1. Епидемиологични данни

Десетте пневмококови серотипа, включени в тази ваксина, представляват главните серотипове, причиняващи заболяване в Европа, отговорни за приблизително 56% до 90% от инвазивните пневмококови заболявания (IPD) при деца на възраст <5 години. При тази възрастова група, серотиповете 1, 5 и 7F стават причина за 3,3% до 24,1% от случаите на IPD в зависимост от държавата и проучения период от време.

Пневмонията с различна етиология е водеща причина за заболяемост и смъртност в детската възраст глобално. В проспективни проучвания, *Streptococcus pneumoniae* е определен като отговорен за 30-50% от случаите на пневмония.

Острият отит на средното ухо (АОМ) е често заболяване в детската възраст с различна етиология. За 60-70% от клиничните епизоди на АОМ може да са отговорни бактерии. *Streptococcus pneumoniae* и Non-Typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) са най-честите причинители на бактериален АОМ в света.

2. Ефикасност и ефективност в клинични изпитвания

В едно обширно фаза III/IV, двойносляпо, клъстер-рандомизирано, контролирано клинично изпитване във Финландия (FinIP), децата са рандомизирани в четири групи, в зависимост от двете схеми за имунизация при кърмачета [2-дозова (на 3, 5- месечна възраст) или 3-дозова (на 3, 4, 5- месечна възраст) схема за първична имунизация, последвана от бустер доза от 11-месечна възраст] да получават или Synflorix (2/3^{та} от клъстерите) или хепатитни ваксини като контрола (1/3^{та} от клъстерите). В наваквациите кохорти, деца на възраст между 7-11 месеца при първата доза ваксина, получават Synflorix или хепатит В контролна ваксина съгласно 2-дозовата схема за първична имунизация, последвани от една бустер доза и деца на възраст между 12-18 месеца при първата доза ваксина, получават 2 дози от Synflorix или хепатит А контролна ваксина. Средното проследяване след първата ваксинация е 24 до 28 месеца за инвазивно заболяване и диагностицирана в болница пневмония. В едно гнездово изпитване, кърмачетата се проследяват до приблизително 21 месечна възраст, за да се оцени въздействието върху назофарингеалното носителство и диагностицирания от лекар остър отит на средното ухо, съобщен от родителите.

В едно обширно фаза III, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS), проведено в Аржентина, Панама и Колумбия, здрави кърмачета на възраст от 6 до 16 седмици получават или Synflorix или хепатит В контролна ваксина на 2, 4 и 6 месечна възраст, последвани съответно от Synflorix или хепатит А контролна ваксина на 15 до 18 месечна възраст.

2.1.Инвазивно пневмококово заболяване (което включва сепсис, менингит, бактериемична пневмония и бактериемия)

Ефективност/ефикасност при кохорта кърмачета на възраст под 7 месеца при включване

Ефективността или ефикасността на ваксината (VE) е доказана при предотвратяване на културелно потвърдено IPD, дължащо се на ваксинални пневмококови серотипове, когато Synflorix се прилага при кърмачета по схемите 2+1 или 3+1 във FinIP или по схемата 3+1 в COMPAS (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Брой случаи на IPD от ваксинални серотипове и ефективност на ваксината (FinIP) или ефикасност на ваксината (COMPAS) при кърмачета на възраст под 7 месеца при включване, получили поне една доза от ваксината (Обща ваксинирана кохорта кърмачета; Infant total vaccinated cohort)

Тип IPD	FinIP					COMPAS		
	Брой случаи на IPD			VE (95% CI)		Брой случаи на IPD		VE (95% CI)
	Synflorix схема 3+1	Synflorix схема 2+1	Контрола ⁽²⁾	схема 3+1	схема 2+1	Synflorix схема 3+1	Контрола	схема 3+1
	N	N	N			N	N	
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
IPD ⁽¹⁾ от ваксинален серотип	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3; 100)
IPD от серотип 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
IPD от серотип 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPD Инвазивно пневмококово заболяване

VE Ефективност на ваксината (FinIP) или ефикасност на ваксината (COMPAS)

N Брой участници в група

CI Доверителен интервал

(1) Във FinIP освен серотипове 6B и 14, случаи на IPD от културелно потвърдени ваксинални серотипове, включват и 7F (1 случай в кълстера Synflorix 2 +1), 18C, 19F и 23F (1 случай във всеки от контролните кълстери). В COMPAS освен серотипове 6B и 14, в контролната група са открити серотиповете 5 (2 случая), 18C (4 случая) и 23F (1 случай).

(2) 2-те групи от контролните кълстери при кърмачетата са обединени

(3) p-стойност < 0,0001

(4) p-стойност = 0,0009

(5) в АТР кохортата VE е 100% (95% CI: 74,3-100; 0 срещу 16 случая)

При FinIP цялостната наблюдавана VE срещу културелно потвърдено IPD е 100% (95% CI: 85,6-100; 0 срещу 14 случая) при схемата 3+1, 85,8% (95% CI: 49,1-97,8; 2 срещу 14 случая) при схемата 2+1 и 93,0% (95% CI: 74,9-98,9; 2 срещу 14 случая), без значение от първичната схема на имунизация. В COMPAS тя е 66,7% (95% CI: 21,8-85,9; 7 срещу 21 случая).

Ефикасност след навакстваща (catch-up) имунизация

Сред 15 447 деца от навакстващите (catch-up) ваксинирани кохорти, в групите на Synflorix не е имало случаи на културелно потвърдено IPD, докато в контролните групи са наблюдавани 5 случая на IPD с ваксинални серотипове (серотипове 4, 6B, 7F, 14 и 19F).

2.2 Пневмония

Ефикасността срещу пневмония е оценена в –COMPAS. Средната продължителност на проследяването от 2 седмици след 3-та доза в АТР кохортата е била 23 месеца (диапазон от 0 до 34 месеца) за междинния анализ (IA) и 30 месеца (диапазон от 0 до 44 месеца) за анализа в края на проучването. В края на този IA или на периода на проследяване на АТР кохортата в края на проучването, средната възраст е била съответно 29 месеца (диапазон от 4 до 41 месеца) и 36 месеца (диапазон от 4 до 50 месеца). Процентът на лицата, които са получили бустер доза в АТР кохортата е бил 92,3% при двата анализа.

Ефикасността на Synflorix срещу първи епизоди на вероятно бактериална пневмония, придобита в обществото (CAP), настъпили от 2 седмици след прилагането на 3-тата доза, е била установена в АТР кохортата (P стойност ≤ 0,002) при междинния анализ (ръководен от брой събития (event-driven); първична цел). Вероятно бактериалната CAP (B-CAP) се дефинира като

рентгенологично потвърдени случаи на САР с алвеоларно консолидиране/плеврален излив на рентгенография на гръден кош, или с неалвеоларни инфилтрати, но със С реактивен протеин (CRP) ≥ 40 mg/l.

Ефикасността на ваксината срещу В-САР, наблюдавана при междинния анализ, е представена по-долу (таблица 2).

Таблица 2: Брой и проценти на участниците с първи епизоди на В-САР, настъпили от 2 седмици след прилагането на 3-тата доза на Synflorix или на контролната ваксина, и ефикасност на ваксината (АТР кохорта)

Synflorix N=10 295		Контролна ваксина N=10 201		Ефикасност на ваксината
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N Брой на участниците в група

n/% брой/процент на участниците, съобщили първи епизод на В-САР по всяко време от 2 седмици след прилагането на 3-тата доза

CI Доверителен интервал

При междинния анализ (АТР кохорта) ефикасността на ваксината срещу първи епизоди на САР с алвеоларно консолидиране или плеврален излив (С-САР, дефиниция на СЗО) е 25,7% (95% CI: 8,4; 39,6), и срещу първи епизоди на клинично подозирана САР, насочени за рентгенография, е 6,7% (95% CI: 0,7; 12,3).

При анализа в края на проучването (АТР кохорта) ефикасността на ваксината (първи епизоди) срещу В-САР е 18,2% (95% CI: 4,1; 30,3), срещу С-САР 22,4% (95% CI: 5,7; 36,1), и срещу клинично подозирана САР, насочени за рентгенография, е 7,3% (95% CI: 1,6; 12,6).

Ефикасността е 100% (95% CI: 41,9; 100) срещу бактериемична пневмококова пневмония или емпием, дължащи се на ваксинални серотипове. Защитата срещу В-САР преди бустер доза и по време на или след бустер доза е съответно 13,6% (95% CI: -11,3; 33,0) и 21,7% (95% CI: 3,4; 36,5). За С-САР тя е съответно 15,1% (95% CI: -15,5; 37,6) и 26,3% (95% CI: 4,4; 43,2).

Намаляването на В-САР и С-САР е най-голямо при деца на възраст < 36 месеца (ефикасност на ваксината съответно 20,6% (95% CI: 6,5; 32,6) и 24,2% (95% CI: 7,4; 38,0)). Резултатите за ефикасността на ваксината при деца на възраст > 36 месеца предполагат постепенно отслабване на защитата. Понастоящем не е установено персистиране на защитата срещу В-САР и С-САР при възраст над 36 месеца.

Резултатите от проучването COMPAS, което е проведено в Латинска Америка, трябва да бъдат внимателно интерпретирани поради възможните разлики в епидемиологията на пневмонията в различните географски райони.

В проучването FinIP, ефективността на ваксината за намаляване на случаите на диагностицирана в болница пневмония (идентифицирани въз основа на ICD 10 кодовете за пневмония) е 26,7% (95% CI: 4,9; 43,5) при 3+1 схемата при кърмачета и 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) при 2+1 схемата при кърмачета. За наваксващата ваксинация, ефективността на ваксината е 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) при 7-11-месечната кохорта и 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) при 12-18-месечната кохорта.

2.3. Остър отит на средното ухо (АОМ)

Проведени са две изпитвания за ефикасност, COMPAS и POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), с пневмококови конюгатни ваксини, съдържащи протеин D: Synflorix и една 11-валентна конюгатна ваксина за изследователски цели (която в допълнение съдържа серотип 3), съответно.

В COMPAS, 7 214 участника [Обща ваксинирана кохорта, Total Vaccinated cohort (TVC)] са включени в анализа за ефикасност срещу АОМ, от които 5 989 участника са в АТР кохортата (Таблица 3).

Таблица 3: Ефикасност на ваксината срещу АОМ⁽¹⁾ в COMPAS

Вид или причина за АОМ	Ефикасност на ваксината (95% CI)
	АТР ⁽²⁾
Клиничен АОМ	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Всеки пневмококов серотип	56,1% (13,4; 77,8)
10 пневмококови ваксинални серотипа	67,1% (17,0; 86,9)
Нетипизируем <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)

CI Доверителен интервал

(1) Първи епизод

(2) Период на проследяване за максимум 40 месеца от 2 седмици след третата доза от първичната имунизация

(3) Статистически незначителен чрез предварително определени критерии (Едностраничен $p=0,032$). В TVC кохортата, обаче, ефикасността на ваксината срещу първи клиничен епизод на АОМ е 19% (95% CI: 4,4; 31,4).

(4) Статистически незначителен.

В друго голямо рандомизирано двойносляпо изпитване (РОЕТ), проведено в Чехия и Словакия, 4 907 кърмачета (АТР кохорта) получават или 11-валентната ваксина за изследователски цели (11Pn-PD), съдържаща 10-те серотипа на Synflorix (заедно със серотип 3, за който не е доказана ефикасност) или контролна ваксина (хепатит А ваксина) съгласно 3, 4, 5 и 12-15 месеци схема на имунизация.

Ефикасността на 11 Pn-PD ваксината срещу първа поява на епизод на АОМ, свързан със серотип, съдържащ се във ваксината, е 52,6% (95% CI: 35,0; 65,5). Серотипово-специфична ефикасност срещу първи епизод на АОМ е доказана за серотиповете 6В (86,5%, 95% CI: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% CI: 6,3; 65,4) и 23F (70,8%, 95% CI: 20,8; 89,2). За другите серотипове, съдържащи се във ваксината, броят на случаите с АОМ е твърде малък, за да може да се направи някакво заключение относно ефикасността. Ефикасността срещу какъвто и да е епизод на АОМ, дължащ се на който и да е пневмококов серотип, е 51,5% (95% CI: 36,8; 62,9). Ефикасността на ваксината срещу първи епизод на NTHi АОМ е 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2, незначителен). Ефикасността срещу всеки епизод на NTHi АОМ е 35,3% (95% CI: 1,8; 57,4). Изчислената ефикасност на ваксината срещу какъвто и да е клиничен епизод на отит на средното ухо, независимо от етиологията, е 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Въз основа на направена имунологична връзка между функционалния ваксинен отговор (ОРА) на Synflorix и 11-валентната формулировка, използвана по време на РОЕТ, се очаква, че Synflorix осигурява подобна защитна ефикасност срещу пневмококов АОМ.

Не е установено увеличаване на честотата на АОМ, дължащ се на други бактериални патогени или на неваксинални/несвързани с ваксината серотипове, както в COMPAS (въз основа на малък брой съобщени случаи), така и в изпитването РОЕТ.

Ефективността срещу диагностициран от лекар АОМ, съобщен от родителите, е проучена в гнездово проучване в рамките на FinIP изпитването. Ефективността на ваксината е 6,1% (95%

CI: -2,7; 14,1) за 3+1 схемата и 7,4% (95% CI -2,8; 16,6) за 2+1 схемата за тази АОМ крайна точка във ваксинираната кохорта кърмачета.

2.4 Влияние върху назофарингеалното носителство (NPC)

Ефектът на Synflorix върху назофарингеалното носителство е проучван в 2 двойнослепи рандомизирани изпитвания с използване на неактивна контрола: в гнездовото проучване на FinIP във Финландия (5 023 участника) и в COMPAS (1 700 участника).

И в COMPAS, и в гнездовото финландско изпитване, Synflorix намалява носителството на ваксиналните типове със забележимо увеличение на неваксиналните (с изключение на свързаните с ваксината) серотипове, наблюдавано след бустер. Резултатите не са били статистически значими по протежение на всички анализи в COMPAS. Взети заедно, обаче, е налице тенденция за намаляване на цялостното пневмококово носителство.

В двете изпитвания е установено значително намаляване на отделните серотипове 6B и 19F. В гнездовото финландско изпитване, е установено също значително намаляване на отделните серотипове 14, 23F и, при 3-дозовата схема за първична имунизация, на кръстосано реагиращия серотип 19A.

В едно клинично проучване NPC е оценено при HIV-положителни кърмачета (N = 83) и HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-положителни майки (N = 101) и сравнено с HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-отрицателни майки (N = 100). Експозицията на HIV или инфекция изглежда не повлиява ефекта на Synflorix върху пневмококовото носителство до 24-27-месечна възраст, т.е. до 15 месеца след бустер ваксинацията.

3. Ефективност при постмаркетингово наблюдение

В Бразилия, Synflorix е въведен в националната имунизационна програма (NIP) като се използва схемата 3+1 при кърмачета (на възраст 2, 4, 6 месеца и бустер доза на 12 месеца), с наваксваща кампания при деца до 2-годишна възраст. Въз основа на почти 3 години наблюдение след въвеждането на Synflorix, едно съответстващо проучване с контролиране на случаите (a matched case-control study) докладва значително намаление на културелно- или PCR- потвърдени IPD от всеки серотип във ваксината, и на IPD, дължащи се на отделните серотипове 6B, 14 и 19A.

Таблица 4: Резюме на ефективността на Synflorix по отношение на IPD в Бразилия

Видове IPD⁽¹⁾	Коригирана ефективност⁽²⁾ % (95% CI)
IPD от всеки серотип във ваксината ⁽³⁾	83,8% (65,9;92,3)
- Инвазивна пневмония или бактериемия	81,3% (46,9;93,4)
- Менингит	87,7% (61,4;96,1)
IPD, дължащи се на отделни серотипове ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8;96,1)
- 14	87,7% (60,8;96,1)
- 19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) Културелно- или PCR-потвърдени IPD

(2) Коригираната ефективност представлява процентното намаление на IPD в групата на ваксинираните със Synflorix в сравнение с неваксинираната група, при контрол на смущаващите фактори.

(3) Културелно- или PCR-потвърдени случаи за серотипове 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, допринасящи за анализа.

(4) Отделни серотипове, за които е достигната статистическа значимост в анализа за ефективност, при контрол на смущаващите фактори (не е извършена корекция за множественост).

Във Финландия, Synflorix е въведен в NIP със схема 2+1 при кърмачета (на възраст 3, 5 месеца и една бустер доза на 12 месеца) без наваксваща кампания. Сравнението на честотата преди и след NIP предполага значително намаление на честотата на всяко културелно-потвърдено IPD, на IPD от всеки серотип във ваксината и на IPD, дължащо се на серотип 19А.

Таблица 5: Честота на IPD и съответстващо намаление на честотата във Финландия

IPD	Честота на 100 000 пациенто-години		Относително намаление на честотата ⁽¹⁾ % (95% CI)
	Преди NIP	След NIP	
Всяко културелно-потвърдено	62,9	12,9	80% (72;85)
Всеки серотип във ваксината ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86;95)
Серотип 19А	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Относителното намаление на честотата показва с колко е намалела честотата на IPD при деца на възраст ≤ 5 години в кохортата на Synflorix (проследена за 3 години след въвеждането в NIP) спрямо съответстващи по възраст и сезон неваксинирани исторически кохорти (всяка проследена за 3-годишни периоди преди въвеждането на Synflorix в NIP).

(2) Културелно-потвърдени случаи за серотипове 1, 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, допринасящи за анализа.

След 4,5 години употреба на 7-валентната Prevenar, Synflorix е включен в имунизационната програма за кърмачета в Квебек, Канада (първична имунизация с 2 дози при кърмачета на възраст под 6 месеца и бустер доза на 12 месеца). Въз основа на 1,5 годишно наблюдение след въвеждането на Synflorix, с покритие над 90% във възрастовата група, подлежаща на имунизация, се наблюдава намаление на честотата на IPD от ваксиналните серотипове (предимно в резултат на промени на серотип 7F заболяването), без съпътстващо увеличение на случаите на IPD от неваксинални серотипове. Като цяло честотата на IPD е 35/100 000 човекогодини при кохортите, с експозиция на Synflorix, и 64/100 000 човекогодини при кохортите с експозиция на 7-валентната Prevenar, което представлява статистически значима разлика ($p = 0,03$). От тези обсервационни проучвания, не може да се заключи директна причинно-следствена връзка.

4. Данни за имуногенност

4.1 Не по-слаб имунен отговор в сравнение със 7-валентния Prevenar

Оценката на потенциалната ефикасност срещу IPD преди разрешаването за употреба се е основавала на сравняване на имунните отговори по отношение на седемте серотипа, които се съдържат в Synflorix и в друга пневмококова конюгатна ваксина, чиято протективна ефикасност е оценявана по-рано (т.е. 7-валентната Prevenar), както е препоръчано от СЗО. Имуните отговори по отношение на трите допълнителни серотипа в Synflorix също са измервани.

В едно изпитване за директно сравняване със 7-валентната Prevenar е установен не по-слаб имунен отговор към Synflorix, измерен чрез ELISA, за всички серотипове, с изключение на 6В и 23F (горна граница от 96,5% CI около разлика между групите $>10\%$) (Таблица 6). За серотиповете 6В и 23F, съответно, 65,9% и 81,4% от кърмачетата, ваксинирани на 2-я, 3-я и 4-я

месеци достигат прага на антителата (т.е. 0,20 µg/ml) един месец след третата доза Synflorix срещу съответно 79,0% и 94,1% след три дози от 7-валентната Prevenar. Клиничното значение на тези разлики не е ясно, тъй като в двойносляпо, клъстер-рандомизирано клинично изпитване (виж Таблица 1) е наблюдавано, че Synflorix е ефикасен срещу IPD, причинено от серотип 6B.

Процентът на ваксинираните, които достигат прага за трите допълнителни серотипа в Synflorix (1, 5 и 7F), е съответно 97,3%, 99,0% и 99,5% и е най-малко толкова добър, колкото е сумарния отговор на 7-валентната Prevenar срещу 7-те общи серотипа (95,8%).

Таблица 6: Сравнителен анализ между 7-валентната Prevenar и Synflorix в процент на участниците с концентрации на антитялото $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ един месец след доза 3

Антитяло	Synflorix		7-валентна Prevenar		Разлика в % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-валентната Prevenar минус Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

След първичната имунизация средните геометрични концентрации (GMCs) на антителата, предизвикани от Synflorix, срещу седемте общи серотипа са били по-ниски от тези, предизвикани от 7-валентната Prevenar. Предбустерните GMCs (8 до 12 месеца след последната доза от първичната имунизация) като цяло са били подобни за двете ваксини. След бустер дозата GMCs, предизвикани от Synflorix, са били по-ниски за повечето серотипове, общи със 7-валентната Prevenar.

В същото изпитване е установено, че Synflorix предизвиква образуването на функциониращи антитела към всички серотипове на ваксината. За всеки от седемте общи серотипа 87,7% до 100% от ваксинираните със Synflorix и 92,1% до 100% от ваксинираните със 7-валентната Prevenar достигат ОРА титър ≥ 8 един месец след третата доза. Разликата между двете ваксини по отношение на процента на участниците с ОРА титри ≥ 8 е $<5\%$ за всички общи серотипове, включително 6B и 23F. Средните геометрични титри (GMTs) на ОРА антитялото след първичната имунизация и след бустер имунизацията, предизвикани от Synflorix, са по-ниски от предизвиканите от 7-валентната Prevenar за седемте общи серотипа, с изключение на серотип 19F.

За серотиповете 1, 5 и 7F, процентите на ваксинираните със Synflorix, достигащи ОРА титър ≥ 8 , са съответно 65,7%, 90,9% и 99,6% след първичния ваксинационен курс и 91,0%, 96,3% и 100% след бустер дозата. ОРА отговорът към серотиповете 1 и 5 е изразен в по-малка степен в сравнение с отговора към всеки от другите серотипове. Последиците на тези находки за протективната ефикасност не са изяснени. Отговорът към серотип 7F е в същия обхват както за седемте общи серотипа между двете ваксини.

Установено е също, че Synflorix индуцира имунен отговор към кръстосано-реактивния серотип 19A, като 48,8% (95% CI: 42,9; 54,7) от ваксинираните достигат ОРА титър ≥ 8 един месец след бустер доза.

Прилагането на четвърта доза (бустер доза) по време на втората година от живота предизвиква анамнестичен антитялов отговор, измерен чрез ELISA и ОРА за ваксиналните серотипове и кръстосано-реактивния серотип 19A, демонстрирайки индуциране на имунна памет след тридозов курс на първична имунизация.

4.2 Допълнителни данни за имуногенност

Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

Първична имунизация с 3 дози

В клинични изпитвания е оценявана имуногенността на Synflorix след 3-дозови първични серии на ваксинация (6941 участници) съгласно различни схеми (включително, на възраст 6-10-14 седмици, на възраст 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6 месеца) и след една четвърта (бустер) доза (5645 участници), приложена най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация и от 9-месечна възраст нататък. За различните оценявани схеми са установени сравними отговори към ваксината, въпреки че малко по-силни имунни отговори са установени за схемата на 2-4-6 месеци.

Първична имунизация с 2 дози

В клинични изпитвания е оценена имуногенността на Synflorix след 2-дозови серии за първична имунизация (470 участници) съгласно различни схеми (включително на възраст 6-14 седмици, 2-4 или 3-5 месеца) и след една трета (бустер) доза (470 участници), приложена най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация и от 9-месечна възраст нататък.

Едно клинично проучване оценява имуногенността на Synflorix при участници, на които е приложена 2-дозова или 3-дозова схема за първична ваксинация, в четири европейски държави. Въпреки че няма съществена разлика между двете групи в процента на участниците с концентрация на антитела $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), процентът на участниците за серотип 6В и 23F е по-нисък от другите ваксинални серотипове (Таблица 7 и Таблица 8). Процентът на участниците с ОРА титри ≥ 8 при участници, на които е направена 2-дозова първична имунизация в сравнение с участници, на които е направена 3-дозова първична имунизация е по-нисък за серотипове 6В, 18С и 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% съответно за 2-дозовата схема и 88,9%, 96,2%, 97,7% съответно за 3-дозовата схема). Като цяло продължителността на имунния отговор до бустера на 11-месечна възраст е по-малка при участниците, на които е направена 2-дозова първична имунизация. При двете схеми е установен бустерен отговор, показателен за налична първична имунна реакция за всеки ваксинален серотип (Таблица 7 и Таблица 8). След бустер дозата се установява по-нисък процент на участниците с ОРА титри ≥ 8 при 2-дозовата схема за серотип 5 (87,2% спрямо 97,5% за участниците, на които е направена 3-дозова първична имунизация) и 6В (81,1% спрямо 90,3%), всички други отговори са сравними.

Таблица 7: Процент на участниците с 2-дозова първична имунизация с концентрация на антитела $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ един месец след първична имунизация и един месец след бустер доза

Антитяло	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	След първична имунизация			След бустер доза		
	%	95% CI		%	95% CI	
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-6В	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-18С	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: Процент на участниците с 3-дозова първична имунизация с концентрация на антитела $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ един месец след първична имунизация и един месец след бустер доза

Антитяло	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	След първична имунизация			След бустер доза		
	%	95% CI		%	95% CI	
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

За кръстосано-реактивния серотип 19А, са установени сходни ELISA GMCs на антителата след първичната и след бустер ваксинацията при 2-дозовата схема (0,14 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,12; 0,17) и 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,58; 0,92)) и при 3-дозовата схема (0,19 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,16; 0,24) и 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,69; 1,11)). Процентът на лицата с ОРА титри ≥ 8 и GMTs, установени след първичната и след бустер ваксинацията, е по-нисък при 2-дозовата схема в сравнение с 3-дозовата схема. И при двете схеми е установен бустер отговор, показателен за първична имунна реакция.

Клиничните последици на по-ниските имунни отговори след първична имунизация и след бустер имунизация наблюдавани след прилагане на 2-дозовата схема за първична имунизация не са известни.

Едно клинично проучване, проведено в Южна Африка, оценява имуногенността на Synflorix след 3-дозова (на възраст 6-10-14 седмици) или 2-дозова (на възраст 6-14 седмици) схеми за първична ваксинация, последвани от една бустер доза на възраст 9-10 месеца. След първична ваксинация, процентите на участниците, достигащи антитялов праг по отношение на ваксиналните серотипове и с ОРА титри ≥ 8 , са сходни след 2-дозовата и 3-дозовата схеми, с изключение на по-ниския ОРА процент за серотип 14. GMCs на антителата и ОРА GMTs са по-ниски след 2-дозовата схема за повечето ваксинални серотипове.

По отношение на кръстосано-реактивния серотип 19А, са наблюдавани сходни проценти на участниците, достигащи антитялов праг и ОРА титри ≥ 8 , и сходни GMC на антителата и ОРА GMT след първичната ваксинация и при двете групи.

Като цяло, задържането на имунните отговори преди приложението на бустер е по-слабо при групата с 2-дозова първична ваксинация в сравнение с групата с 3-дозова първична ваксинация за повечето ваксинални серотипове и е подобно за серотип 19А.

Бустер доза на 9-10-месечна възраст

В проучването, проведено в Южна Африка, бустер дозата, приложена на 9-10-месечна възраст индуцира значително повишаване на GMCs на антителата и ОРА GMTs за всеки ваксинален серотип и за серотип 19А, при групите с 2-дозова и 3-дозова първична ваксинация, показателни за налична първична имунна реакция.

Бустер доза на 9-12- в сравнение с 15-18-месечна възраст

Едно клинично проучване, проведено в Индия, оценява една бустер доза, приложена на 9-12- или на 15-18-месечна възраст, съответно при 66 и при 71 деца след първична ваксинация на 6, 10 и 14-седмична възраст и не показва разлики между групите по отношение на GMCs на

антителата. При групата с бустер, поставен на 15-18-месечна възраст, са наблюдавани по-високи OPA GMTs за повечето от ваксиналните серотипове и за серотип 19A. Клиничното значение на тази находка, обаче, не е установено.

Имунна памет

При проследяване на европейското проучване, оценяващо 2-дозовата и 3-дозовата първични ваксинационни схеми, е установено персистиране на антителата на възраст 36-46 месеца при участници, получили 2-дозови първични серии, последвани от една бустер доза, като най-малко 83,7% от участниците са останали серопозитивни към ваксиналните серотипове и към кръстосано-реактивния серотип 19A. При участници, получили 3-дозовите първични серии, последвани от една бустер доза, най-малко 96,5% от участниците остават серопозитивни за ваксиналните серотипове и 86,4% за серотип 19A. След единична доза Synflorix за провокиране на имунен отговор, приложена през 4-тата година от живота, кратността на увеличаване на ELISA GMCs на антителата и на OPA GMTs, преди до след ваксинация е сходна при участниците, на които е направена 2-дозова първична имунизация, с тази при участниците, на които е направена 3-дозова първична имунизация. Тези резултати са показателни за имунологична памет към всички ваксинални серотипове и към кръстосано-реактивния серотип 19A при участници, на които е направена първична имунизация.

Неваксинирани кърмачета и деца на възраст ≥ 7 месеца

Имунните отговори, предизвикани от Synflorix, при по-големи деца, които преди това не са били ваксинирани, са оценени в три клинични проучвания.

В първото клинично проучване са оценени имунните отговори към ваксиналните серотипове и кръстосано-реактивния серотип 19A при деца на възраст 7-11 месеца, 12-23 месеца и 2 до 5 години:

- Децата на възраст 7-11 месеца получават 2 дози за първична имунизация, последвани от бустер доза по време на втората година от живота. Имунните отговори след бустер доза при тази възрастова група като цяло са подобни на установените след бустер доза при кърмачета, при които е направена първична имунизация с 3 дози на възраст под 6 месеца.
- При децата на възраст 12-23 месеца предизвиканите имунни отговори след две дози са сравними с отговорите, предизвикани след три дози при кърмачета на възраст под 6 месеца, с изключение на ваксиналните серотипове 18C и 19F, както и на серотип 19A, за които отговорите са по-високи при 12-23-месечните деца.
- При децата на възраст от 2 до 5 години, получили 1 доза, GMCs на ELISA антителата са подобни за 6 ваксинални серотипа, както и за серотип 19A, в сравнение с тези, достигнати след 3-дозова ваксинационна схема при кърмачета на възраст под 6 месеца, но са по-ниски за 4 ваксинални серотипа (серотипове 1, 5, 14 и 23F). OPA GMTs са подобни или по-високи след единична доза в сравнение с 3-дозова първична ваксинационна схема при кърмачета на възраст под 6 месеца, с изключение на серотип 5.

Във второто клинично проучване, единична доза, приложена четири месеца след две наваксващи дози на възраст 12-20 месеца предизвиква значително повишаване на ELISA GMCs и OPA GMTs (когато се сравнят отговорите преди и след последната доза), което показва, че две наваксващи дози осигуряват достатъчна първична имунизация.

Третото клинично проучване показва, че приложението на 2 дози с 2-месечен интервал, с начало на възраст 36-46 месеца, води до по-високи GMCs и OPA GMTs на ELISA антителата от тези, наблюдавани един месец след 3-дозова първична имунизация за всеки ваксинален серотип и кръстосано-реактивния серотип 19A. Процентът на участниците с концентрация на ELISA

антитела $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{mL}$ или ОРА титър ≥ 8 за всеки ваксинален серотип е сравним или по-висок в наваксващата група, в сравнение с кърмачета, получили 3-дозова първична имунизация.

Не е проучвано дългосрочното персистиране на антителата след прилагане на първични серии при кърмачета плюс бустер или след 2-дозова първична имунизация при по-големи деца.

В едно клинично проучване е установено, че Synflorix може да се прилага безопасно като една бустер доза по време на втората година от живота при деца, на които е направена първична имунизация с три дози от 7-валентната Prevenar. Проучването показва, че имунните отговори към 7-те общи серотипа са сравними с тези, предизвикани от бустер доза със 7-валентната Prevenar. Обаче децата, получили 7-валентната Prevenar като първични серии, няма да имат първична имунизация срещу допълнителните серотипове, съдържащи се в Synflorix (1, 5, 7F). Следователно степента и продължителността на защитата срещу инвазивно пневмококово заболяване и отит на средното ухо, дължащи се на тези три серотипа, при децата от тази възрастова група след еднократна доза Synflorix не могат да бъдат предвидени.

4.3. Данни за имуногенност при преждевременно родени кърмачета

Имуногенността на Synflorix при много недоносени кърмачета (гестационен период 27-30 седмици) (N=42), недоносени кърмачета (гестационен период 31-36 седмици) (N=82) и доносени кърмачета (гестационен период > 36 седмици) (N=132) е оценена след 3-дозов първичен ваксинационен курс на 2, 4, 6 месечна възраст. Имуногенността след четвърта доза (бустер доза) на 15 до 18 месечна възраст е оценена при 44 много недоносени кърмачета, 69 недоносени кърмачета и 127 доносени кърмачета.

Един месец след първичната имунизация (т.е. след третата доза), за всеки ваксинален серотип най-малко 92,7% от участниците са достигнали концентрации на ELISA антитела $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$ и най-малко 81,7% са достигнали ОРА титри ≥ 8 , с изключение на серотип 1 (най-малко 58,8% с ОРА титри ≥ 8). Подобни GMCs и ОРА GMTs на антитела са наблюдавани при всички кърмачета с изключение на по-ниски GMCs на антитела за серотипове 4, 5, 9V и кръстосано-реактивния серотип 19A при много недоносени и серотип 9V при недоносени и по-ниски ОРА GMT за серотип 5 при много недоносени. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

Един месец след бустер дозата е наблюдавано повишаване на GMCs и ОРА GMTs на ELISA антителата за всеки ваксинален серотип и за кръстосано-реактивния серотип 19A, което показва наличие на имунологична памет. Подобни GMCs и ОРА GMTs на антитела са наблюдавани при всички кърмачета с изключение на по-нисък ОРА GMT за серотип 5 при много недоносени кърмачета. Като цяло, за всеки ваксинален серотип най-малко 97,6% от участниците са достигнали концентрации на ELISA антитела $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$ и най-малко 91,9% са достигнали ОРА титри ≥ 8 .

4.4. Имуногенност при специална популация

HIV-положителни (HIV+/+) кърмачета и HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-положителни майки (HIV+/-)

В едно клинично проучване, проведено в Южна Африка, е оценена имуногенността на Synflorix, приложен като 3-дозов първичен ваксинационен курс (на 6, 10 и 14-седмична възраст), последван от една бустер доза (на 9 до 10-месечна възраст) при 70 HIV-положителни (HIV+/+) кърмачета, 91 HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-положителни майки (HIV+/-) и 93 HIV-отрицателни кърмачета, родени от HIV-отрицателни майки (HIV-/-). Включвани са били само HIV+/+ кърмачета със стадий 1 (асимптоматични) или 2 (с леко изразени симптоми) по класификацията на СЗО.

За повечето ваксинални серотипове групите сравнения не показват никакви разлики в имунните отговори след първичната ваксинация между HIV+/+ и HIV-/- групите, или HIV+/- и HIV-/- групите, с изключение на тенденция към по-нисък процент на участниците, достигащи OPA титри ≥ 8 и по-ниски OPA GMTs при HIV+/+ групата. Клиничното значение на този по-нисък OPA отговор след първичната ваксинация не е установено. По отношение на кръстосано-реактивния серотип 19A, резултатите не показват никакви разлики в GMCs на ELISA антителата и OPA GMTs между групите.

Бустер дозата Synflorix при HIV+/+ и HIV+/- кърмачета индуцира силно повишаване на GMCs на ELISA антителата и OPA GMTs за всеки ваксинален серотип и за серотип 19A, показателни за налична първична имунна реакция. За повечето ваксинални серотипове и за серотип 19A групите сравнения не показват никакви разлики по отношение на ELISA GMCs на антителата и OPA GMTs между HIV+/+ и HIV-/- групите, или HIV+/- и HIV-/- групите след бустер дозата.

Резултатите по отношение на протеин D предполагат сравними имунни отговори след първична имунизация и след бустер между групите.

Във всяка група е наблюдавано персистиране на имунните отговори на 24-27-месечна възраст, т.е. до 15 месеца след ваксинацията.

Деца със сърповидно-клетъчно заболяване

Едно клинично проучване, проведено в Буркина Фасо, оценява имуногенността на Synflorix, приложен на 146 деца със SCD (хемоглобин SS заболяване, хемоглобин SC заболяване или с β -таласемия) в сравнение със 143 съответстващи по възраст деца без SCD. Измежду децата със SCD, 48 деца на възраст <6 месеца, получили първична ваксинация на 8, 12 и 16-седмична възраст, последвана от една бустер доза на 9-10-месечна възраст. 50 деца на възраст 7-11 месеца и 48 на възраст 12-23 месеца започват наваксваща ваксинация съгласно тяхната възраст. Изглежда, че имунният отговор към Synflorix по отношение на всеки от ваксиналните серотипове и серотип 19A, както и за протеин D, не се повлиява от SCD.

Деца с дисфункция на слезката

Имуногенността и безопасността на Synflorix са оценени при ограничен брой участници с вродена или придобита аспления, дисфункция на слезката или дефицити на комплемента, на които е направена или не е направена първична имунизация: 6 участници на възраст 2-5 години и 40 участници на възраст 6-17 години (Synflorix е показан при пациенти на възраст до 5 години). В това проучване Synflorix е показал имуногенност и не са наблюдавани нови съображения за безопасност.

4.5. Имуногенност на Synflorix, съдържащ консерванта 2-феноксietанол (2-PE)

Имуногенността на Synflorix, съдържащ консерванта 2-PE (в 4-дозовата опаковка) е оценена при здрави кърмачета, ваксинирани на 6-, 10- и 18-седмична възраст и е сравнена с тази при получените Synflorix, без добавен консервант (160 включени участници в група).

Имунните отговори са сравнени като са използвани критерии за неинфериорност по отношение на съотношението на GMC на антителата (GMC от групата на участниците, получаващи Synflorix без 2-PE върху GMC от групата на участниците, получаващи Synflorix с 2-PE) за всеки от 10-те ваксинални серотипа и за кръстосано-реактивния серотип 19A.

Доказана е неинфериорност като горната граница на 2-странный 95% CI на съотношението на GMC на антителата е под 2 за всеки от 10-те ваксинални серотипа и за серотип 19A. В допълнение, OPA GMTs са в същите граници и за двете групи.

5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксините не е налице оценка на фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания с 11-валентна ваксина, представителни за Synflorix и основани на конвенционалните проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно приложение, не показват специфичен риск по отношение на хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

1-дозова и 2-дозова опаковки

Натриев хлорид
Вода за инжекции

4-дозова опаковка

Натриев хлорид
2-феноксиетанол
Вода за инжекции

За адсорбента вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1-дозова и 2-дозова опаковки

4 години

4-дозова опаковка

3 години

След първото отваряне на многодозов флакон:

2-дозов флакон

Препоръчва се незабавна употреба след първото отваряне на 2-дозовия флакон. Ако не се използва веднага, ваксината трябва да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Ако не бъде използвана в рамките на 6 часа, трябва да се изхвърли.

4-дозов флакон

След първото отваряне на 4-дозовия флакон ваксината може да се съхранява за максимум 28 дни в хладилник (2°C - 8°C). Ако не бъде използвана в рамките на 28 дни, трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозов флакон

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) за 1 доза с глава на буталото (бутилова гума) със или без игли. Опаковки по 1, 10 или 50.

Флакон

0,5 ml суспензия във флакон (стъкло тип I) за 1 доза със запушалка (бутилова гума). Опаковка по 1, 10 или 100.

Многодозов флакон

1 ml суспензия във флакон (стъкло тип I) за 2 дози със запушалка (бутилова гума).

Опаковки по 100.

2 ml суспензия във флакон (стъкло тип I) за 4 дози със запушалка (бутилова гума).

Опаковки по 10 или по 100.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнена спринцовка

По време на съхранение в предварително напълнената спринцовка може да се наблюдават фина бяла утайка и бистра безцветна надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството на ваксината.

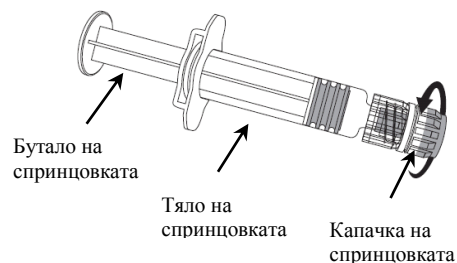
Преди прилагане съдържанието на предварително напълнената спринцовка трябва да се прегледа визуално за чужди частици и/или промени във външния вид, както преди, така и след разклащане. В случай че се наблюдават такива, ваксината трябва да се изхвърли.

Преди употреба ваксината трябва да се остави да достигне стайна температура.

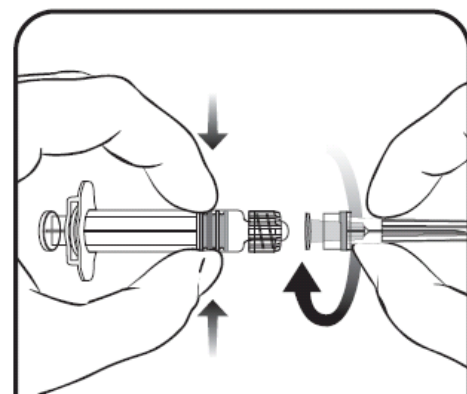
Преди употреба ваксината трябва добре да се разклати.

Указания за прилагането на ваксината

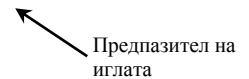
1. Като държите **тялото** на спринцовката с едната ръка (и избягвате да държите буталото на спринцовката), отвинтете капачката на спринцовката като я завъртите по посока обратна на часовниковата стрелка.



2. За да прикрепите иглата към спринцовката, завъртете иглата върху спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато усетите, че се затегне.



3. Отстранете предпазителя на иглата, който е възможно понякога да е по-трудно подвижен.



Флакон

По време на съхранение във флакона може да се наблюдават фина бяла утайка и бистра безцветна надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството на ваксината.

Преди прилагане съдържанието на флакона трябва да се прегледа визуално за чужди частици и/или промени във външния вид, както преди, така и след разклащане. В случай че се наблюдават такива, ваксината трябва да се изхвърли.

Преди употреба ваксината трябва да се остави да достигне стайна температура.

Преди употреба ваксината трябва добре да се разклати.

Многодозов флакон

По време на съхранение във флакона може да се наблюдават фина бяла утайка и бистра безцветна надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството на ваксината.

Преди прилагане съдържанието на флакона трябва да се прегледа визуално за чужди частици и/или промени във външния вид, както преди, така и след разклащане. В случай че се наблюдават такива, ваксината трябва да се изхвърли.

Преди употреба ваксината трябва да се остави да достигне стайна температура.

Преди употреба ваксината трябва добре да се разклати.

Когато се използва многодозов флакон всяка доза от 0,5 ml трябва да се изтегля като се използват стерилни игла и спринцовка. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на замърсяване на съдържанието.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Предварително напълнена спринцовка

EU/1/09/508/001
EU/1/09/508/002
EU/1/09/508/003
EU/1/09/508/004
EU/1/09/508/005
EU/1/09/508/010

Флакон

EU/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

Многодозов флакон

2-дозов флакон

EU/1/09/508/009

4-дозов флакон

EU/1/09/508/012

EU/1/09/508/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 март 2009 г.

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/10/2017

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>