

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺

² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów

³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów

⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
Szczepionka jest mętną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Informacje na temat zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez określone serotypy pneumokokowe przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1.

Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu zakażenia inwazyjnego na różne grupy wiekowe, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów na różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy uodparniania szczepionką Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodni życia.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka. (patrz punkt 4.4 i 5.1)

Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1)

Wcześnieńki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)

U wcześniaków urodzonych co najmniej po 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1).

Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Podanie trzeciej dawki zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy. Dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po przedstawionym powyżej schemacie szczepienia. (patrz punkt 4.4)
- dzieci w wieku 2-5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów, z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczepionki Synflorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnym. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i *Haemophilus influenzae* typu b.

Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce. Można się spodziewać, że ochrona przed zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce będzie istotnie mniejsza niż przed inwazyjną chorobą pneumokokową. Ponadto, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego jest wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy *Streptococcus pneumoniae* zawarte w szczepionce, uważa się, że ogólna ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie ograniczona (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych Synflorix indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy (patrz punkt 5.1).

Synflorix jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix odpowiednie do wieku dzieci w

momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia (patrz punkt 4.2). Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5. roku życia.

U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona.

Nie ma jeszcze danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci z grup wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń pneumokokowych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa, zespół nerczycowy). Szczepienie w grupach wysokiego ryzyka należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt 4.2).

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy jest porównywalna do odpowiedzi uzyskiwanej po trzech dawkach u niemowląt (patrz punkt 5.1). Nie oceniano odpowiedzi immunologicznej na dawkę uzupełniającą, podawaną po dwóch dawkach szczepienia pierwotnego, u dzieci w wieku 12-23 miesięcy, jednak dawka uzupełniająca może być potrzebna w celu uzyskania optymalnej indywidualnej ochrony.

Jednakże, schemat dwudawkowy może nie być wystarczający dla zapewnienia optymalnej ochrony u dzieci w wieku 12-23 miesięcy należących do grup wysokiego ryzyka wystąpienia chorób wywoływanych przez pneumokoki (z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, brakiem śledziony, zakażeniem wirusem HIV, chorobami przewlekłymi lub zaburzeniami odporności). Dzieci z takich grup ryzyka powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową, w wieku ≥ 2 lat, w przypadkach, kiedy jest to zalecane. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Jednak dostępne dane sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji, jak również jaki jest wpływ leków przeciwgorączkowych innych niż paracetamol na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki Synflorix.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:

- u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych (patrz punkt 4.8).
- u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z innymi szczepionkami

Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw

meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie szczepionek nie miało wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną i profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem odpowiedzi w odniesieniu do wirusa polio typu 2, w przypadku którego uzyskiwano rozbieżne wyniki w różnych badaniach (seroprotekcja w zakresie od 78 do 100%). Dodatkowo, kiedy jednocześnie podawano skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT) i dawkę uzupełniającą szczepionki Synflorix w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki szczepionki Synflorix jako szczepienie pierwotne, stwierdzano niższe średnie geometryczne stężenia (GMCs) i średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMTs) dla jednego serotypu pneumokokowego (18C). Nie zaobserwowano wpływu jednoczesnego podawania szczepionek na pozostałe dziewięć serotypów pneumokokowych. Obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na skoniugowany Hib-TT, antygen błonicy i antygen tężcowy. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji.

Podawanie z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można się spodziewać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie dojść do wytworzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych

Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Szczepionka Synflorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży i laktacji, zaś badania dotyczące wpływu na procesy rozrodcze u zwierząt nie były prowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych podano 21 120 dawek szczepionki Synflorix grupie 7 166 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 5 848 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio około 37,1% i 50,8% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były również ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku około 50,3% i 52,3% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.

Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Reaktogenność była podobna u niemowląt < 12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 37% niemowląt < 12 miesięcy i u ponad 60% dzieci > 12 miesięcy.

Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci > 12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak wysypka (niezbyt często) i nietypowy płacz (niezbyt często) w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego szczepionką Synflorix.

Reaktogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $>39^{\circ}\text{C}$ odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar.

W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane (dla wszystkich grup wiekowych) uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem podzielono na grupy według częstości występowania.

Częstość występowania podano jako:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($<1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Dane z badań klinicznych		
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk)
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Rzadko	Nietypowy płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w	Bardzo często	Ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu

miejscu podania		wstrzyknięcia, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek do 2 lat)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek < 2 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwaki, krwawienie i guzek
<i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i>		
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka mierzona w odbytncy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak świąd, gorączka mierzona w odbytncy $> 40^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52

Dane epidemiologiczne

W szczepionce zawarty jest 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56%–90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci w wieku < 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 5 i 7F odpowiadają za 3,3%–24,1% przypadków IChP, zależnie od kraju i okresu badania.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) jest chorobą o różnorodnej etiologii powszechnie występującą u dzieci. Bakterie mogą być przyczyną 60%–70% epizodów klinicznych OZUŚ. *Streptococcus pneumoniae* i bezotoczkowe szczepy *Haemophilus influenzae* (NTHi) są najczęstszymi przyczynami bakteryjnego OZUŚ na całym świecie.

1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (w tym posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakteriami, bakteriemia)

Równowaga odpowiedzi immunologicznej w stosunku do 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP przed rejestracją oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar), zgodnie z zaleceniami WHO. Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowe 3 serotypy zawarte w szczepionce Synflorix.

W bezpośrednim badaniu porównawczym z 7-walentną szczepionką Prevenar wykazano metodą ELISA co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Synflorix w odniesieniu do wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypów 6B i 23F (górną granicę 96,5% CI dla różnicy między grupami >10%) (Tabela 1). W przypadku serotypów 6B i 23F progowe stężenie przeciwciał (tj. 0,20 µg/ml), po miesiącu od podania trzeciej dawki szczepionki Synflorix (w schemacie 2, 3 i 4 m.ż.), uzyskano u odpowiednio 65,9% i 81,4% zaszczepionych w porównaniu do 79,0% i 94,1% po szczepieniu trzema dawkami 7-walentnej szczepionki Prevenar. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest jasne, gdyż wykazano skuteczność szczepionki Synflorix w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 6B (patrz tabela 2) w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją klasterową.

Odsetek zaszczepionych, którzy osiągnęli progowe stężenie przeciwciał w odniesieniu do trzech dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5 i 7F), wynosił odpowiednio 97,3%, 99,0% i 99,5% i był co najmniej równoważny łącznej odpowiedzi immunologicznej na podanie 7-walentnej szczepionki Prevenar w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów (95,8%).

Tabela 1: Porównanie odsetek pacjentów zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar i szczepionką Synflorix, którzy miesiąc po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał $\geq 0,20$ µg/ml

Przeciwciała	SYNFLORIX		7-walentny Prevenar		Różnica w % $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (7-walentny Prevenar minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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	-0.28	2.56
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

Po szczepieniu pierwotnym szczepionką Synflorix średnie geometryczne stężeń (GMCs) przeciwciał wobec 7 wspólnych serotypów były niższe niż po szczepieniu 7-walentną szczepionką Prevenar. Średnie geometryczne stężeń przed podaniem dawki uzupełniającej (8-12 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego) były zbliżone dla obu szczepionek. Po dawce uzupełniającej GMCs dla większości wspólnych serotypów były niższe w przypadku szczepionki Synflorix w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W tym samym badaniu wykazano, że Synflorix indukuje wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w szczepionce. W odniesieniu do wszystkich wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 osiągnęło, po miesiącu od podania trzeciej dawki, od 87,7% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix i odpowiednio od 92,1% do 100% zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar. Różnica pomiędzy obiema szczepionkami pod względem odsetka pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA ≥ 8 wynosiła $\leq 5\%$ dla wszystkich wspólnych serotypów, w tym 6B i 23F. Po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym średnie geometryczne miano (GMTs) przeciwciał w teście OPA były w przypadku szczepionki Synflorix niższe dla wszystkich wspólnych serotypów, z wyjątkiem serotypu 19F, w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W odniesieniu do serotypów 1, 5 i 7F odsetki zaszczepionych szczepionką Synflorix, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 , wynosiły odpowiednio 65,7%, 90,9% i 99,6% po szczepieniu pierwotnym i 91,0%, 96,3% i 100% po dawce uzupełniającej. Odpowiedź immunologiczna wobec serotypów 1 i 5 oceniana w teście OPA była słabsza w porównaniu z odpowiedzią wobec pozostałych serotypów. Znaczenie tego faktu dla skuteczności ochronnej szczepionki nie jest znane. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 7F była zbliżona do odpowiedzi w stosunku do siedmiu wspólnych dla obu szczepionek serotypów.

Podanie czwartej dawki (dawki uzupełniającej) w drugim roku życia wywołało odpowiedź anamnesticzną mierzoną za pomocą testów ELISA i OPA w odniesieniu do 10 serotypów zawartych w szczepionce. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej po trójdawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Skuteczność w zapobieganiu IChP w badaniu klinicznym

W dużym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III/IV z randomizacją klasterową w Finlandii (FinIP) obserwowano pod kątem występowania choroby inwazyjnej 30 528 niemowląt, które miały mniej niż 7 miesięcy i 15 449 dzieci, które miały od 7 do 18 miesięcy w chwili włączenia do badania, odpowiednio przez 25 i 28 miesięcy (średnio) i uwzględniono w analizie skuteczności. Dzieci zostały włączone do 78 klasterów. Klasterzy podzielono losowo na cztery grupy zgodnie z zastosowanymi dwoma schematami szczepienia (2-dawkowy lub 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego oraz dawka uzupełniająca), gdzie podawana była szczepionka Synflorix (52 klasterzy) lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby jako kontrola (26 klasterów).

Skuteczność w kohorcie niemowląt w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania

Skuteczność (VE-vaccine effectiveness) szczepionki Synflorix w zapobieganiu potwierdzonej hodowlą IChP, wywoływanej przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce, wykazano u niemowląt, które otrzymały szczepionkę w schemacie 2+1 lub 3+1 (patrz tabela 2).

Tabela 2: Liczba przypadków IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce i skuteczność szczepionki u niemowląt, w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (cała kohorta zaszczepionych niemowląt)

Typ IChP	Liczba przypadków IChP			VE (95% CI)	
	Synflorix schemat 3+1 (N=10 273)	Synflorix schemat 2+1 (N=10 054)	Grupa kontrolna (HBV) ⁽²⁾ (N=10 201)	Schemat 3+1	Schemat 2+1
IChP - serotyp szczepionkowy ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)
IChP - serotyp 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IChP- serotyp 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IChP Inwazyjna Choroba Pneumokokowa

VE skuteczność szczepionki

N liczba pacjentów w grupie

CI przedział ufności

(1) Poza serotypami 6B i 14, potwierdzone hodowlą przypadki IChP wywołane przez serotypy szczepionkowe obejmowały serotyp 7F (1 przypadek w klasterach, gdzie stosowano schemat 2+1), 18C, 19F i 23F (po 1 przypadku w każdym klasterze kontrolnym).

(2) dwie grupy klasterów kontrolnych łącznie

(3) wartość $p < 0,0001$

(4) wartość $p = 0,0009$

Obserwowana ogólna skuteczność szczepionki w zapobieganiu IChP potwierdzonej hodowlą wynosiła 100% (95% CI, 85,6-100%; 0 przypadków w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 3+1, 85,8% (95% CI, 49,1-97,8%, 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 2+1 oraz 93% (95% CI, 74,9-98,9%; 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia pierwotnego.

Skuteczność po szczepieniu wychwytyjącym (catch-up)

W kohortach catch-up dzieciom, które otrzymywały pierwszą dawkę w wieku 7 do 11 miesięcy, podawano szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B zgodnie z 2-dawkowym schematem szczepienia pierwotnego z podaną później dawką uzupełniającą, a dzieci szczepione po raz pierwszy w wieku 12 do 18 miesięcy otrzymywały dwie dawki szczepionki Synflorix lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu A.

W grupie 15 449 dzieci w kohortach catch-up, które otrzymały szczepionkę nie wystąpił żaden przypadek IChP potwierdzonej hodowlą, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano 5 przypadków IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe (serotypy 4, 6B, 7F, 14 i 19E).

Skuteczność w zapobieganiu IChP w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

W prowincji Quebec w Kanadzie Synflorix został wprowadzony do programu szczepień masowych u niemowląt (2 dawki szczepienia pierwotnego podawane niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy i dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) po 4,5 latach stosowania 7-walentnej szczepionki Prevenar. W oparciu o 1,5 roczną obserwację prowadzoną po wprowadzeniu szczepionki Synflorix z ponad 90% pokryciem grupy podlegającej szczepieniu, zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy szczepionkowe (w dużym stopniu dzięki zmianom dotyczącym choroby wywołanej przez serotyp 7F) bez jednoczesnego wzrostu częstości zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy nie występujące w szczepionce. Całkowita częstość występowania IChP wyniosła 35/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały szczepionkę Synflorix i 64/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały 7-walentną szczepionkę Prevenar, co jest różnicą istotną statystycznie ($p=0,03$). Nie można ustalić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego typu badań obserwacyjnych.

2. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

W dużym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) przeprowadzonym w Czechach i na Słowacji 4968 niemowląt otrzymało 11-walentną szczepionkę badaną (11Pn-PD) zawierającą 10 serotypów zawartych również w szczepionce Synflorix (oraz serotyp 3, którego skuteczności nie udowodniono) lub szczepionkę przeciw WZW A (grupa kontrolna). Szczepienia przeprowadzono według następującego schematu: 3, 4, 5 i 12-15 miesiąc życia.

Skuteczność szczepionki 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu OZUŚ wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce wynosiła 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Wykazano swoistą serotypowo skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi OZUŚ w odniesieniu do serotypów 6B (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) i 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). W odniesieniu do innych serotypów zawartych w szczepionce liczba przypadków OZUŚ była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek epizodowi OZUŚ wywołanemu przez dowolny serotyp pneumokokowy wynosiła 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu częstości występowania OZUŚ wywołanego przez inne patogeny bakteryjne lub serotypy pneumokoków nie zawarte w szczepionce. Szacuje się, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek klinicznemu epizodowi zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii wynosiła 33,6% (95% CI: 20,8;44,3).

Na podstawie podobieństwa odpowiedzi immunologicznej w zakresie zdolności przeciwciał do opsonizacji (OPA) po podaniu szczepionki Synflorix i 11-walentnej szczepionki zastosowanej w badaniu POET uważa się, że Synflorix zapewnia podobną skuteczność ochronną wobec OZUŚ wywołanego przez pneumokoki.

3. Dodatkowe informacje dotyczące immunogenności

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix podawanej w trójdawkowym cyklu szczepienia pierwotnego (N=3 089), w różnych schematach dawkowania (w wieku 6-10-14 tygodni, 2-3-4, 3-4-5 lub 2-4-6 miesięcy), oceniano łącznie w ośmiu badaniach przeprowadzonych w krajach Europy, w Chile i na Filipinach. Czwartą (uzupełniającą) dawkę podano 1 976 pacjentom w sześciu badaniach klinicznych. W analizowanych schematach szczepienia obserwowano porównywalną odpowiedź immunologiczną na podanie szczepionki, chociaż przy stosowaniu schematu 2-4-6 mies. poziomy przeciwciał były nieco wyższe.

2-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix stosowanej w schemacie dwudawkowym u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy oceniano w dwóch badaniach klinicznych.

W pierwszym badaniu w analizie post-hoc porównywano odpowiedź immunologiczną dwa miesiące po podaniu drugiej dawki szczepionki Synflorix i 7-walentnej szczepionki Prevenar. Odsetki osób ze stężeniami przeciwciał (ELISA) $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ były w takich samych zakresach dla każdego z serotypów wspólnych dla obydwu szczepionek z wyjątkiem serotypu 6B (64,1% dla szczepionki Synflorix i 30,7% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar) i 18C (87,1% dla szczepionki Synflorix i 97,6% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar). Średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMCs) były podobne w obydwu grupach, za wyjątkiem niektórych serotypów, dla których odpowiedzi były wyższe (6B) lub niższe (4,9V i 18C) w grupie otrzymującej Synflorix. Podobnie, odsetek pacjentów z mianami przeciwciał w teście OPA ≥ 8 i średnie geometryczne mian przeciwciał oznaczane metodą OPA po dwóch miesiącach od podania drugiej dawki utrzymywały się w tym samym zakresie dla wszystkich serotypów wspólnych dla obu szczepionek, z wyjątkiem serotypów 6B i 19F, w odniesieniu do których odpowiedzi były wyższe w grupie otrzymującej Synflorix.

W drugim badaniu porównywano immunogenność szczepionki Synflorix po podaniu dwóch i trzech dawek. Mimo, że nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do odsetków pacjentów, którzy uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), odsetki pacjentów dla serotypów 6B i 23F były niższe niż dla pozostałych serotypów (tabela 3 i 4). Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA dla schematu dwudawkowego w porównaniu ze schematem trójdawkowym był niższy w odniesieniu do serotypów 6B, 18C i 23F (odpowiednio 74,4%, 82,8%, 86,3% dla schematu dwudawkowego 88,9%, 96,2% i 97,7% dla schematu trójdawkowego). Odpowiedź immunologiczna, aż do podania dawki uzupełniającej w 11 m.ż. była słabsza w grupie, która otrzymała 2 dawki szczepionki. W przypadku obu schematów, po podaniu dawki uzupełniającej uzyskano odpowiedź anamnesticzną na dawkę uzupełniającą w odniesieniu do każdego z serotypów (tabela 3 i tabela 4). Po podaniu dawki uzupełniającej, obserwowano niższy odsetek pacjentów z mianami OPA ≥ 8 dla serotypów 5 (87,2% wobec 97,5% dla grupy która otrzymała szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym) i 6B (81,1% wobec 90,3%), poza tym odpowiedzi były porównywalne.

Tabela 3: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95%CI	
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

Tabela 4: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95%CI	
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

Obserwacja po drugim badaniu (follow-up) wykazała utrzymywanie się przeciwciał u pacjentów w wieku 36-46 miesięcy, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym oraz szczepienie uzupełniające i co najmniej 83,7% pacjentów pozostawało seropozytywnych w stosunku do serotypów szczepionkowych. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym co najmniej 96,5 % pacjentów pozostawało seropozytywnych dla serotypów szczepionkowych. Podanie dodatkowej dawki szczepionki Synflorix w 4 roku życia indukowało podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMCs) oznaczanych metodą ELISA w 7-10 dni od jej podania zarówno u pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym jak i trójdawkowym. Poziomy przeciwciał były wyższe niż u pacjentów uprzednio nieszczepionych, którym podano jedną dawkę szczepionki. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym, jak i trójdawkowym obserwowano po szczepieniu dodatkowym podobny wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) w teście ELISA oraz średnich geometrycznych mian (GMTs) w teście OPA. Otrzymane wyniki wskazują na istnienie pamięci immunologicznej u pacjentów, szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego dla wszystkich serotypów.

Znaczenie kliniczne słabszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym po podaniu dwóch dawek szczepienia pierwotnego nie jest znane.

Starsze niemowlęta i dzieci uprzednio nieszczepione

Odpowiedź immunologiczna u uprzednio nieszczepionych starszych dzieci była oceniana w dwóch badaniach klinicznych.

W jednym z badań klinicznych oceniano odpowiedź immunologiczną na szczepienie wykonane u dzieci w wieku 7-11 miesięcy, 12-23 miesięcy i 2 do 5 lat. W grupie wiekowej 7-11 miesięcy, dzieci otrzymały 2 dawki szczepienia pierwotnego, a następnie dawkę uzupełniającą w drugim roku życia. Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix w tej grupie wiekowej była porównywalna do odpowiedzi na dawkę uzupełniającą u dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego przed ukończeniem 6 miesięcy życia.

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po trzech dawkach u niemowląt, z wyjątkiem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do serotypów 18C i 19F. W przypadku tych serotypów uzyskano lepszą odpowiedź u dzieci w wieku 12-23 miesięcy. Nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po podaniu dwóch dawek u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

W grupie dzieci w wieku 2 do 5 lat, w której otrzymały one 1 dawkę szczepionki Synflorix, średnie geometryczne stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) dla 6 z 10 serotypów szczepionkowych były podobne do występujących u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym oraz niższe dla 4 z 10 serotypów szczepionkowych (serotypy 1, 5, 14 i 23F) niż występujące u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym. Średnie geometryczne mian przeciwciał (OPA GMTs) były podobne lub wyższe po podaniu jednej dawki niż po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego u niemowląt, z wyjątkiem serotypu 5.

Drugie badanie kliniczne wykazało, że podanie 2 dawek w odstępie 2 miesięcy, zaczynając w wieku 36-46 miesięcy powodowało wystąpienie wyższych średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) niż obserwowane miesiąc po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, dla każdego z serotypów szczepionkowych. Odsetki pacjentów ze stężeniami przeciwciał ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) i mianami przeciwciał ≥ 8 (OPA) dla każdego serotypu szczepionkowego były porównywalne lub wyższe w grupie szczepionej później (catch-up group) niż u niemowląt szczepionych w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Nie badano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt wraz z dawką uzupełniającą lub po zastosowaniu dwudawkowego schematu szczepienia pierwotnego u starszych dzieci.

W jednym z badań klinicznych wykazano, że szczepionkę Synflorix można bezpiecznie podawać jako dawkę uzupełniającą w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki 7-walentnej szczepionki Prevenar w ramach szczepienia pierwotnego. W badaniu tym wykazano, że odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 7 serotypów wspólnych dla obu szczepionek była porównywalna do uzyskiwanej po dawce uzupełniającej 7-walentnej szczepionki Prevenar. Jednak dzieci, które w pierwotnym cyklu szczepienia były szczepione 7-walentną szczepionką Prevenar nie otrzymały dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5, 7F). Nie da się przewidzieć stopnia i czasu trwania ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową i zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez te trzy serotypy u dzieci w tej grupie wiekowej zaszczepionych jedną dawką szczepionki Synflorix.

4. Dane dotyczące immunogenności u wcześniaków

Immunogenność szczepionki Synflorix u bardzo niedojrzałych wcześniaków (czas trwania ciąży 27-30 tygodni) (N=42), u wcześniaków (czas trwania ciąży 31-36 tygodni) (N=82) i u niemowląt urodzonych o czasie (czas trwania ciąży >36 tygodni) (N=132) przeanalizowano po 3 dawkach szczepienia pierwotnego podanych w wieku 2, 4, 6 miesięcy. Immunogenność po czwartej dawce (uzupełniającej) w wieku 15 i 18 miesięcy oceniano u 44 bardzo niedojrzałych wcześniaków, 69 wcześniaków i 127 niemowląt urodzonych o czasie.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym (po trzeciej dawce) co najmniej 92,7% pacjentów miało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 81,7% miało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 wobec wszystkich serotypów szczepionkowych z wyjątkiem serotypu 1 (co najmniej 58,8% z mianem OPA ≥ 8). Podobne średnie geometryczne stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) były obserwowane u wszystkich niemowląt, z wyjątkiem niższych średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) dla serotypów 4, 5 i 9V u bardzo niedojrzałych wcześniaków i serotypu 9V u wcześniaków oraz niższych średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej stwierdzono wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do wszystkich serotypów, co wskazuje na istnienie pamięci immunologicznej. Podobne średnie geometryczne stężenia

przeciwciał (ELISA GMCs) i średnie geometryczne miana przeciwciał (OPA GMTs) wykazano u wszystkich niemowląt, za wyjątkiem niższej średniej geometrycznej miana przeciwciał (OPA GMT) wobec serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. Co najmniej 97,6% pacjentów uzyskało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 91,9% uzyskało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Synflorix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży wobec chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* oraz ostrym zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych dla szczepionek nie jest wymagana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań toksyczności po podaniu jedno i wielokrotnym, przeprowadzonych z zastosowaniem 11-walentnej szczepionki prototypowej dla szczepionki Synflorix, nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Adsorbenty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) z igłami lub bez igieł. Wielkość opakowania: 1, 10 lub 50 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

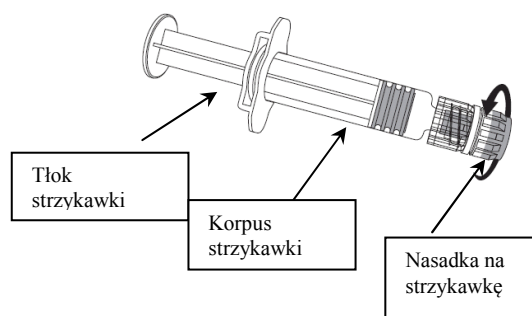
Podczas przechowywania ampułkostrzykawki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość ampułkostrzykawki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

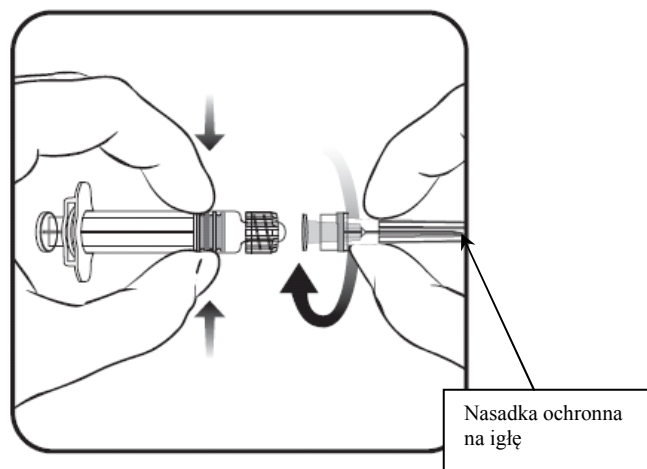
Instrukcja podania szczepionki w ampułkostrzykawce



1. Trzymając **korpus** strzykawki w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka), należy odkręcić nasadkę kręcąc w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

2. Aby dołączyć igłę do strzykawki, należy kręcić igłą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu kiedy zostanie zamocowana.

3. Następnie należy usunąć nasadkę ochronną igły, która może czasem stawiać opór.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27/06/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺

² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów

³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów

⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka jest mętną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Informacje na temat zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez określone serotypy pneumokokowe przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1.

Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu zakażenia inwazyjnego na różne grupy wiekowe, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów na różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy uodparniania szczepionką Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka. (patrz punkt 4.4 i 5.1)

Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1)

Wcześnieiki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)

U wcześniaków urodzonych conajmniej po 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1).

Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Podanie trzeciej dawki zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy. Dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po przedstawionym powyżej schemacie szczepienia. (patrz punkt 4.4)
- dzieci w wieku 2-5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów, z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczepionki Synflorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnym. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i *Haemophilus influenzae* typu b.

Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce. Można się spodziewać, że ochrona przed zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce będzie istotnie mniejsza niż przed inwazyjną chorobą pneumokokową. Ponadto, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego jest wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy *Streptococcus pneumoniae* zawarte w szczepionce, uważa się, że ogólna ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie ograniczona (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych Synflorix indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy (patrz punkt 5.1).

Synflorix jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix odpowiednie do wieku dzieci w

momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia (patrz punkt 4.2). Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5. roku życia.

U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona.

Nie ma jeszcze danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci z grup wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń pneumokokowych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa, zespół nerczycowy). Szczepienie w grupach wysokiego ryzyka należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt 4.2).

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy jest porównywalna do odpowiedzi uzyskiwanej po trzech dawkach u niemowląt (patrz punkt 5.1). Nie oceniano odpowiedzi immunologicznej na dawkę uzupełniającą, podawaną po dwóch dawkach szczepienia pierwotnego, u dzieci w wieku 12-23 miesięcy, jednak dawka uzupełniająca może być potrzebna w celu uzyskania optymalnej indywidualnej ochrony.

Jednakże, schemat dwudawkowy może nie być wystarczający dla zapewnienia optymalnej ochrony u dzieci w wieku 12-23 miesięcy należących do grup wysokiego ryzyka wystąpienia chorób wywoływanych przez pneumokoki (z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, brakiem śledziony, zakażeniem wirusem HIV, chorobami przewlekłymi lub zaburzeniami odporności). Dzieci z takich grup ryzyka powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową, w wieku ≥ 2 lat, w przypadkach, kiedy jest to zalecane. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Jednak dostępne dane sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji, jak również jaki jest wpływ leków przeciwgorączkowych innych niż paracetamol na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki Synflorix.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:

- u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych (patrz punkt 4.8).
- u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z innymi szczepionkami

Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw

meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie szczepionek nie miało wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną i profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem odpowiedzi w odniesieniu do wirusa polio typu 2, w przypadku którego uzyskiwano rozbieżne wyniki w różnych badaniach (seroprotekcja w zakresie od 78 do 100%). Dodatkowo, kiedy jednocześnie podawano skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT) i dawkę uzupełniającą szczepionki Synflorix w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki szczepionki Synflorix jako szczepienie pierwotne, stwierdzano niższe średnie geometryczne stężenia (GMCs) i średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMTs) dla jednego serotypu pneumokokowego (18C).. Nie zaobserwowano wpływu jednoczesnego podawania szczepionek na pozostałe dziewięć serotypów pneumokokowych. Obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na skoniugowany Hib-TT, antygen błoniczy i antygen tężcowy. **Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji.**

Podawanie z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można się spodziewać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie dojść do wytworzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych

Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Szczepionka Synflorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży i laktacji, zaś badania dotyczące wpływu na procesy rozrodcze u zwierząt nie były prowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych podano 21 120 dawek szczepionki Synflorix grupie 7 166 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 5 848 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio 37,1% i 50,8% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były również ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku 50,3% i 52,3% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.

Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Reaktogenność była podobna u niemowląt < 12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 37% niemowląt < 12 miesięcy i u ponad 60% dzieci > 12 miesięcy.

Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci > 12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak wysypka (niezbyt często) i nietypowy płacz (niezbyt często) w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego szczepionką Synflorix.

Reaktogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $>39^{\circ}\text{C}$ odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar.

W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane dla wszystkich grup wiekowych uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem podzielono na grupy według częstości występowania.

Częstość występowania podano jako:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($<1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Dane z badań klinicznych		
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk)
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Rzadko	Nietypowy płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w	Bardzo często	Ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu

miejscu podania		wstrzyknięcia, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek do 2 lat)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek < 2 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwaki, krwawienie i guzek
<i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i>		
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka mierzona w odbytncy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak świąd, gorączka mierzona w odbytncy $> 40^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytncy (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52

Dane epidemiologiczne

W szczepionce zawarty jest 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56%–90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci w wieku < 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 5 i 7F odpowiadają za 3,3%–24,1% przypadków IChP, zależnie od kraju i okresu badania.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) jest chorobą o różnorodnej etiologii powszechnie występującą u dzieci. Bakterie mogą być przyczyną 60%–70% epizodów klinicznych OZUŚ. *Streptococcus pneumoniae* i bezotoczkowe szczepy *Haemophilus influenzae* (NTHi) są najczęstszymi przyczynami bakteryjnego OZUŚ na całym świecie.

1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (w tym posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakteriami, bakteriemia)

Równoważność odpowiedzi immunologicznej w stosunku do 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP przed rejestracją oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar), zgodnie z zaleceniami WHO. Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowe 3 serotypy zawarte w szczepionce Synflorix.

W bezpośrednim badaniu porównawczym z 7-walentną szczepionką Prevenar wykazano metodą ELISA co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Synflorix w odniesieniu do wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypów 6B i 23F (górną granicę 96,5% CI dla różnicy między grupami >10%) (Tabela 1). W przypadku serotypów 6B i 23F progowe stężenie przeciwciał (tj. 0,20 µg/ml), po miesiącu od podania trzeciej dawki szczepionki Synflorix (w schemacie 2, 3 i 4 m.ż.), uzyskano u odpowiednio 65,9% i 81,4% zaszczepionych w porównaniu do 79,0% i 94,1% po szczepieniu trzema dawkami 7-walentnej szczepionki Prevenar. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest jasne, gdyż wykazano skuteczność szczepionki Synflorix w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 6B (patrz tabela 2) w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją klasterową.

Odsetek zaszczepionych, którzy osiągnęli progowe stężenie przeciwciał w odniesieniu do trzech dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5 i 7F), wynosił odpowiednio 97,3%, 99,0% i 99,5% i był co najmniej równoważny łącznej odpowiedzi immunologicznej na podanie 7-walentnej szczepionki Prevenar w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów (95,8%).

Tabela 1: Porównanie odsetek pacjentów zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar i szczepionką Synflorix, którzy miesiąc po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał $\geq 0,20$ µg/ml

Przeciwciała	SYNFLORIX		7-walentny Prevenar		Różnica w % $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (7-walentny Prevenar minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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	-0.28	2.56
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

Po szczepieniu pierwotnym szczepionką Synflorix średnie geometryczne stężeń (GMCs) przeciwciał wobec 7 wspólnych serotypów były niższe niż po szczepieniu 7-walentną szczepionką Prevenar. Średnie geometryczne stężeń przed podaniem dawki uzupełniającej (8-12 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego) były zbliżone dla obu szczepionek. Po dawce uzupełniającej GMCs dla większości wspólnych serotypów były niższe w przypadku szczepionki Synflorix w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W tym samym badaniu wykazano, że Synflorix indukuje wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w szczepionce. W odniesieniu do wszystkich wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 osiągnęło, po miesiącu od podania trzeciej dawki, od 87,7% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix i odpowiednio od 92,1% do 100% zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar. Różnica pomiędzy obiema szczepionkami pod względem odsetka pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA ≥ 8 wynosiła $\leq 5\%$ dla wszystkich wspólnych serotypów, w tym 6B i 23F. Po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym średnie geometryczne miano (GMTs) przeciwciał w teście OPA były w przypadku szczepionki Synflorix niższe dla wszystkich wspólnych serotypów, z wyjątkiem serotypu 19F w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W odniesieniu do serotypów 1, 5 i 7F odsetki zaszczepionych szczepionką Synflorix, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 , wynosiły odpowiednio 65,7%, 90,9% i 99,6% po szczepieniu pierwotnym i 91,0%, 96,3% i 100% po dawce uzupełniającej. Odpowiedź immunologiczna wobec serotypów 1 i 5 oceniana w teście OPA była słabsza w porównaniu z odpowiedzią wobec pozostałych serotypów. Znaczenie tego faktu dla skuteczności ochronnej szczepionki nie jest znane. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 7F była zbliżona do odpowiedzi w stosunku do siedmiu wspólnych dla obu szczepionek serotypów.

Podanie czwartej dawki (dawki uzupełniającej) w drugim roku życia wywołało odpowiedź anamnesticzną mierzoną za pomocą testów ELISA i OPA w odniesieniu do 10 serotypów zawartych w szczepionce. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej po trójdawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Skuteczność w zapobieganiu IChP w badaniu klinicznym

W dużym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III/IV z randomizacją klasterową w Finlandii (FinIP) obserwowano pod kątem występowania choroby inwazyjnej 30 528 niemowląt, które miały mniej niż 7 miesięcy i 15 449 dzieci, które miały od 7 do 18 miesięcy w chwili włączenia do badania, odpowiednio przez 25 i 28 miesięcy (średnio) i uwzględniono w analizie efektywności. Dzieci zostały włączone do 78 klasterów. Klasterzy podzielono losowo na cztery grupy zgodnie z zastosowanymi dwoma schematami szczepienia (2-dawkowy lub 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego oraz dawka uzupełniająca), gdzie podawana była szczepionka Synflorix (52 klasterzy) lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby jako kontrola (26 klasterów).

Skuteczność w kohorcie niemowląt w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania

Skuteczność (VE-vaccine effectiveness) szczepionki Synflorix w zapobieganiu potwierdzonej hodowlą IChP, wywoływanej przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce, wykazano u niemowląt, które otrzymały szczepionkę w schemacie 2+1 lub 3+1 (patrz tabela 2).

Tabela 2: Liczba przypadków IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce i skuteczność szczepionki u niemowląt, w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (cała kohorta zaszczepionych niemowląt)

Typ IChP	Liczba przypadków IChP			VE (95% CI)	
	Synflorix schemat 3+1 (N=10 273)	Synflorix schemat 2+1 (N=10 054)	Grupa kontrolna (HBV) ⁽²⁾ (N=10 201)	Schemat 3+1	Schemat 2+1
IChP - serotyp szczepionkowy ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)
IChP - serotyp 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IChP- serotyp 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IChP Inwazyjna Choroba Pneumokokowa

VE skuteczność szczepionki

N liczba pacjentów w grupie

CI przedział ufności

(5) Poza serotypami 6B i 14, potwierdzone hodowlą przypadki IChP wywołane przez serotypy szczepionkowe obejmowały serotyp 7F (1 przypadek w klasterach, gdzie stosowano schemat 2+1), 18C, 19F i 23F (po 1 przypadku w każdym klasterze kontrolnym).

(6) dwie grupy klasterów kontrolnych łącznie

(7) wartość $p < 0,0001$

(8) wartość $p = 0,0009$

Obserwowana ogólna skuteczność szczepionki w zapobieganiu IChP potwierdzonej hodowlą wynosiła 100% (95% CI, 85,6-100%; 0 przypadków w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 3+1, 85,8% (95% CI, 49,1-97,8%, 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 2+1 oraz 93% (95% CI, 74,9-98,9%; 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia pierwotnego.

Skuteczność po szczepieniu wychwytyjącym (catch-up)

W kohortach catch-up dzieciom, które otrzymywały pierwszą dawkę w wieku 7 do 11 miesięcy, podawano szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B zgodnie z 2-dawkowym schematem szczepienia pierwotnego z podaną później dawką uzupełniającą, a dzieci szczepione po raz pierwszy w wieku 12 do 18 miesięcy otrzymywały dwie dawki szczepionki Synflorix lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu A.

W grupie 15 449 dzieci w kohortach catch-up, które otrzymały szczepionkę nie wystąpił żaden przypadek IChP potwierdzonej hodowlą, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano 5 przypadków IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe (serotypy 4, 6B, 7F, 14 i 19E).

Skuteczność w zapobieganiu IChP w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

W prowincji Quebec w Kanadzie Synflorix został wprowadzony do programu szczepień masowych u niemowląt (2 dawki szczepienia pierwotnego podawane niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy i dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) po 4,5 latach stosowania 7-walentnej szczepionki Prevenar. W oparciu o 1,5 roczną obserwację prowadzoną po wprowadzeniu szczepionki Synflorix z ponad 90% pokryciem grupy podlegającej szczepieniu, zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy szczepionkowe (w dużym stopniu dzięki zmianom dotyczącym choroby wywołanej przez serotyp 7F) bez jednoczesnego wzrostu częstości zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy nie występujące w szczepionce. Całkowita częstość występowania IChP wyniosła 35/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały szczepionkę Synflorix i 64/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały 7-walentną szczepionkę Prevenar, co jest różnicą istotną statystycznie ($p=0,03$). Nie można ustalić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego typu badań obserwacyjnych.

2. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

W dużym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) przeprowadzonym w Czechach i na Słowacji 4968 niemowląt otrzymało 11-walentną szczepionkę badaną (11Pn-PD) zawierającą 10 serotypów zawartych również w szczepionce Synflorix (oraz serotyp 3, którego skuteczności nie udowodniono) lub szczepionkę przeciw WZW A (grupa kontrolna). Szczepienia przeprowadzono według następującego schematu: 3, 4, 5 i 12-15 miesiąc życia.

Skuteczność szczepionki 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu OZUŚ wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce wynosiła 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Wykazano swoistą serotypowo skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi OZUŚ w odniesieniu do serotypów 6B (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) i 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). W odniesieniu do innych serotypów zawartych w szczepionce liczba przypadków OZUŚ była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek epizodowi OZUŚ wywołanemu przez dowolny serotyp pneumokokowy wynosiła 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu częstości występowania OZUŚ wywołanego przez inne patogeny bakteryjne lub serotypy pneumokoków nie zawarte w szczepionce. Szacuje się, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek klinicznemu epizodowi zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii wynosiła 33,6% (95% CI: 20,8;44,3).

Na podstawie podobieństwa odpowiedzi immunologicznej w zakresie zdolności przeciwciał do opsonizacji (OPA) po podaniu szczepionki Synflorix i 11-walentnej szczepionki zastosowanej w badaniu POET uważa się, że Synflorix zapewnia podobną skuteczność ochronną wobec OZUŚ wywołwanego przez pneumokoki.

3. Dodatkowe informacje dotyczące immunogenności

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix podawanej w trójdawkowym cyklu szczepienia pierwotnego (N=3 089), w różnych schematach dawkowania (w wieku 6-10-14 tygodni, 2-3-4, 3-4-5 lub 2-4-6 miesięcy), oceniano łącznie w ośmiu badaniach przeprowadzonych w krajach Europy, w Chile i na Filipinach. Czwartą (uzupełniającą) dawkę podano 1 976 pacjentom w sześciu badaniach klinicznych. W analizowanych schematach szczepienia obserwowano porównywalną odpowiedź immunologiczną na podanie szczepionki, chociaż przy stosowaniu schematu 2-4-6 mies. poziomy przeciwciał były nieco wyższe.

2-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix stosowanej w schemacie dwudawkowym u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy oceniano w dwóch badaniach klinicznych.

W pierwszym badaniu w analizie post-hoc porównywano odpowiedź immunologiczną dwa miesiące po podaniu drugiej dawki szczepionki Synflorix i 7-walentnej szczepionki Prevenar. Odsetki osób ze stężeniami przeciwciał (ELISA) $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ były w takich samych zakresach dla każdego z serotypów wspólnych dla obydwu szczepionek z wyjątkiem serotypu 6B (64,1% dla szczepionki Synflorix i 30,7% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar) i 18C (87,1% dla szczepionki Synflorix i 97,6% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar). Średnie geometryczne stężenie przeciwciał (GMCs) były podobne w obydwu grupach, za wyjątkiem niektórych serotypów dla których odpowiedzi były wyższe (6B) lub niższe (4,9V i 18C) w grupie otrzymującej Synflorix. Podobnie, odsetek pacjentów z mianami przeciwciał w teście OPA ≥ 8 i średnie geometryczne mian przeciwciał oznaczane metodą OPA po dwóch miesiącach od podania drugiej dawki utrzymywały się w tym samym zakresie dla wszystkich serotypów wspólnych dla obu szczepionek, z wyjątkiem serotypów 6B i 19F, w odniesieniu do których odpowiedzi były wyższe w grupie otrzymującej Synflorix.

W drugim badaniu porównywano immunogenność szczepionki Synflorix po podaniu dwóch i trzech dawek. Mimo, że nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do odsetków pacjentów, którzy uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), odsetki pacjentów dla serotypów 6B i 23F były niższe niż dla pozostałych serotypów (tabela 3 i 4). Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA dla schematu dwudawkowego w porównaniu ze schematem trójdawkowym był niższy w odniesieniu do serotypów 6B, 18C i 23F (odpowiednio 74,4%, 82,8%, 86,3% dla schematu dwudawkowego 88,9%, 96,2% i 97,7% dla schematu trójdawkowego). Odpowiedź immunologiczna, aż do podania dawki uzupełniającej w 11 m.ż. była słabsza w grupie, która otrzymała 2 dawki szczepionki. W przypadku obu schematów, po podaniu dawki uzupełniającej uzyskano odpowiedź anamnesticzną na dawkę uzupełniającą w odniesieniu do każdego z serotypów (tabela 3 i tabela 4). Po podaniu dawki uzupełniającej, obserwowano niższy odsetek pacjentów z mianami OPA ≥ 8 dla serotypów 5 (87,2% wobec 97,5% dla grupy która otrzymała szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym) i 6B (81,1% wobec 90,3%), poza tym odpowiedzi były porównywalne.

Tabela 3: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)			
	Po szczepieniu pierwotnym		Po szczepieniu uzupełniającym	
	%	95% CI	%	95%CI

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

Tabela 4: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95%CI	
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

Obserwacja po drugim badaniu (follow-up) wykazała utrzymywanie się przeciwciał u pacjentów w wieku 36-46 miesięcy, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym oraz szczepienie uzupełniające i co najmniej 83,7% pacjentów pozostawało seropozytywnych w stosunku do serotypów szczepionkowych. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym co najmniej 96,5 % pacjentów pozostawało seropozytywnych dla serotypów szczepionkowych. Podanie dodatkowej dawki szczepionki Synflorix w 4 roku życia indukowało podobne średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMCs) oznaczanych metodą ELISA w 7-10 dni od jej podania zarówno u pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym jak i trójdawkowym. Poziomy przeciwciał były wyższe niż u pacjentów uprzednio nieszczepionych, którym podano jedną dawkę szczepionki. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym, jak i trójdawkowym obserwowano po szczepieniu dodatkowym podobny wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) w teście ELISA oraz średnich geometrycznych mian (GMTs) w teście OPA. Otrzymane wyniki wskazują na istnienie pamięci immunologicznej u pacjentów, szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego dla wszystkich serotypów.

Znaczenie kliniczne słabszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym po podaniu dwóch dawek szczepienia pierwotnego nie jest znane.

Starsze niemowlęta i dzieci uprzednio nieszczepione

Odpowiedź immunologiczna u uprzednio nieszczepionych starszych dzieci była oceniana w dwóch badaniach klinicznych.

W jednym z badań klinicznych oceniano odpowiedź immunologiczną na szczepienie wykonane u dzieci w wieku 7-11 miesięcy, 12-23 miesięcy i 2 do 5 lat. W grupie wiekowej 7-11 miesięcy, dzieci otrzymały 2 dawki szczepienia pierwotnego, a następnie dawkę uzupełniającą w drugim roku życia. Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix w tej grupie wiekowej była

porównywalna do odpowiedzi na dawkę uzupełniającą u dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego przed ukończeniem 6 miesięcy życia.

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po trzech dawkach u niemowląt, z wyjątkiem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do serotypów 18C i 19F. W przypadku tych serotypów uzyskano lepszą odpowiedź u dzieci w wieku 12-23 miesięcy. Nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po podaniu dwóch dawek u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

W grupie dzieci w wieku 2 do 5 lat, w której otrzymały one 1 dawkę szczepionki Synflorix, średnie geometryczne stężenia przeciwciał (ELISA GMCs) dla 6 z 10 serotypów szczepionkowych były podobne do występujących u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym oraz niższe dla 4 z 10 serotypów szczepionkowych (serotypy 1, 5, 14 i 23F) niż występujące u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym. Średnie geometryczne mian przeciwciał (OPA GMTs) były podobne lub wyższe po podaniu jednej dawki niż po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego u niemowląt, za wyjątkiem serotypu 5.

Drugie badanie kliniczne wykazało, że podanie 2 dawek w odstępie 2 miesięcy, zaczynając w wieku 36-46 miesięcy powodowało wystąpienie wyższych średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) niż obserwowane miesiąc po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, dla każdego z serotypów szczepionkowych. Odsetki pacjentów ze stężeniami przeciwciał ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) i mianami przeciwciał ≥ 8 (OPA) dla każdego serotypu szczepionkowego były porównywalne lub wyższe w grupie szczepionej później (catch-up group) niż u niemowląt szczepionych w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Nie badano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt wraz z dawką uzupełniającą lub po zastosowaniu dwudawkowego schematu szczepienia pierwotnego u starszych dzieci.

W jednym z badań klinicznych wykazano, że szczepionkę Synflorix można bezpiecznie podawać jako dawkę uzupełniającą w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki 7-walentnej szczepionki Prevenar w ramach szczepienia pierwotnego. W badaniu tym wykazano, że odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 7 serotypów wspólnych dla obu szczepionek była porównywalna do uzyskiwanej po dawce uzupełniającej 7-walentnej szczepionki Prevenar. Jednak dzieci, które w pierwotnym cyklu szczepienia były szczepione 7-walentną szczepionką Prevenar nie otrzymały dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5, 7F). Nie da się przewidzieć stopnia i czasu trwania ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową i zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez te trzy serotypy u dzieci w tej grupie wiekowej zaszczepionych jedną dawką szczepionki Synflorix.

4. Dane dotyczące immunogenności u wcześniaków

Immunogenność szczepionki Synflorix u bardzo niedojrzałych wcześniaków (czas trwania ciąży 27-30 tygodni) (N=42), u wcześniaków (czas trwania ciąży 31-36 tygodni) (N=82) i u niemowląt urodzonych o czasie (czas trwania ciąży >36 tygodni) (N=132) przeanalizowano po 3 dawkach szczepienia pierwotnego podanych w wieku 2, 4, 6 miesięcy. Immunogenność po czwartej dawce (uzupełniającej) w wieku 15 i 18 miesięcy oceniano u 44 bardzo niedojrzałych wcześniaków, 69 wcześniaków i 127 niemowląt urodzonych o czasie.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym (po trzeciej dawce) co najmniej 92,7% pacjentów miało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 81,7% miało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 wobec wszystkich serotypów szczepionkowych z wyjątkiem serotypu 1 (co najmniej 58,8% z mianem OPA ≥ 8). Podobne średnie geometryczne stężenia (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) były obserwowane u wszystkich niemowląt, z wyjątkiem niższych średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) dla serotypów 4, 5 i 9V u bardzo niedojrzałych wcześniaków i serotypu 9V u wcześniaków oraz niższych średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej stwierdzono wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do wszystkich serotypów, co wskazuje na istnienie pamięci immunologicznej. Podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (ELISA GMCs) i średnie geometryczne miana przeciwciał (OPA GMTs) wykazano u wszystkich niemowląt, za wyjątkiem niższej średniej geometrycznej miana przeciwciał (OPA GMT) wobec serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. Co najmniej 97,6% pacjentów uzyskało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 91,9% uzyskało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Synflorix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży wobec chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* oraz ostrym zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych dla szczepionek nie jest wymagana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań toksyczności po podaniu jedno i wielokrotnym, przeprowadzonych z zastosowaniem 11-walentnej szczepionki prototypowej dla szczepionki Synflorix, nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Adsorbenty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Wielkość opakowania: 1, 10 lub 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podczas przechowywania fiolki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki .

Przed podaniem szczepionki zawartość fiolki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/508/006
EU/1/09/508/007
EU/1/09/508/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/06/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺

² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów

³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów

⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów

Opakowanie wielodawkowe. Informacje dotyczące ilości dawek na fiolkę, patrz punkt 6.5

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym.
Szczepionka jest mętną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Informacje na temat zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez określone serotypy pneumokokowe przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1.

Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu zakażenia inwazyjnego na różne grupy wiekowe, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów na różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy uodparniania szczepionką Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka. (patrz punkt 4.4 i 5.1)

Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1)

Wcześnieiki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)

U wcześniaków urodzonych conajmniej po 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1).

Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Podanie trzeciej dawki zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami.
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy. Dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po przedstawionym powyżej schemacie szczepienia. (patrz punkt 4.4)
- dzieci w wieku 2-5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów, z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczepionki Synflorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnie. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i *Haemophilus influenzae* typu b.

Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Synflorix nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce. Można się spodziewać, że ochrona przed zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce będzie istotnie mniejsza niż przed inwazyjną chorobą pneumokokową. Ponadto, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego jest wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy *Streptococcus pneumoniae* zawarte w szczepionce, uważa się, że ogólna ochrona przed zapaleniem ucha środkowego będzie ograniczona (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych Synflorix indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy (patrz punkt 5.1).

Synflorix jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix odpowiednie do wieku dzieci w momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia (patrz punkt 4.2). Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5. roku życia.

U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona.

Nie ma jeszcze danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci z grup wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń pneumokokowych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa, zespół nerczycowy). Szczepienie w grupach wysokiego ryzyka należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt 4.2).

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy jest porównywalna do odpowiedzi uzyskiwanej po trzech dawkach u niemowląt (patrz punkt 5.1). Nie oceniano odpowiedzi immunologicznej na dawkę uzupełniającą, podawaną po dwóch dawkach szczepienia pierwotnego, u dzieci w wieku 12-23 miesięcy, jednak dawka uzupełniająca może być potrzebna w celu uzyskania optymalnej indywidualnej ochrony.

Jednakże, schemat dwudawkowy może nie być wystarczający dla zapewnienia optymalnej ochrony u dzieci w wieku 12-23 miesięcy należących do grup wysokiego ryzyka wystąpienia chorób wywołanych przez pneumokoki (z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, brakiem śledziony, zakażeniem wirusem HIV, chorobami przewlekłymi lub zaburzeniami odporności). Dzieci z takich grup ryzyka powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową, w wieku ≥ 2 lat, w przypadkach, kiedy jest to zalecane. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Jednak dostępne dane sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji, jak również jaki jest wpływ leków przeciwgorączkowych innych niż paracetamol na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki Synflorix.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:

- u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych (patrz punkt 4.8).
- u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z innymi szczepionkami

Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką

przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różycze (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie szczepionek nie miało wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną i profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem odpowiedzi w odniesieniu do wirusa polio typu 2, w przypadku którego uzyskiwano rozbieżne wyniki w różnych badaniach (seroprotekcja w zakresie od 78 do 100%). Dodatkowo, kiedy jednocześnie podawano skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT) i dawkę uzupełniającą szczepionki Sybflorix w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki szczepionki Synflorix jako szczepienie pierwotne, stwierdzano niższe średnie geometryczne stężeń (GMCs) i średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMTs) dla jednego serotypu pneumokokowego (18C). Nie zaobserwowano wpływu jednoczesnego podawania szczepionek na pozostałe dziewięć serotypów pneumokokowych. Obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na skoniugowany Hib-TT, antygen błonicy i antygen tężcowy. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji.

Podawanie z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można się spodziewać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie dojść do wytworzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych

Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacja

Szczepionka Synflorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży i laktacji, zaś badania dotyczące wpływu na procesy rozrodcze u zwierząt nie były prowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych podano 21 120 dawek szczepionki Synflorix grupie 7 166 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 5 848 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio 37,1% i 50,8% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były również ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku 50,3% i 52,3% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.

Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Reaktogenność była podobna u niemowląt < 12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 37% niemowląt < 12 miesięcy i u ponad 60% dzieci > 12 miesięcy.

Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci > 12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak wysypka (niezbyt często) i nietypowy płacz (niezbyt często) w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego szczepionką Synflorix.

Reaktogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $>39^{\circ}\text{C}$ odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar.

W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane dla wszystkich grup wiekowych uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem podzielono na grupy według częstości występowania.

Częstość występowania podano jako:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($<1/10\ 000$)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Dane z badań klinicznych		
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk)
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Rzadko	Nietypowy płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbyticy (wiek do 2 lat)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbyticy (wiek < 2 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek
<i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i>		
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka mierzona w odbyticy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak świąd, gorączka mierzona w odbyticy $> 40^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbyticy (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52

Dane epidemiologiczne

W szczepionce zawarty jest 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56%–90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci w wieku < 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 5 i 7F odpowiadają za 3,3%–24,1% przypadków IChP, zależnie od kraju i okresu badania.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) jest chorobą o różnorodnej etiologii powszechnie występującą u dzieci. Bakterie mogą być przyczyną 60%–70% epizodów klinicznych OZUŚ. *Streptococcus pneumoniae* i bezotoczkowe szczepy *Haemophilus influenzae* (NTHi) są najczęstszymi przyczynami bakteryjnego OZUŚ na całym świecie.

1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (w tym posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakterią, bakteriemia)

Równoważność odpowiedzi immunologicznej w stosunku do 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP przed rejestracją oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar), zgodnie z zaleceniami WHO. Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowe 3 serotypy zawarte w szczepionce Synflorix.

W bezpośrednim badaniu porównawczym z 7-walentną szczepionką Prevenar wykazano metodą ELISA co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Synflorix w odniesieniu do wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypów 6B i 23F (górną granicą 96,5% CI dla różnicy między grupami >10%) (Tabela 1). W przypadku serotypów 6B i 23F progowe stężenie przeciwciał (tj. 0,20 µg/ml), po miesiącu od podania trzeciej dawki szczepionki Synflorix (w schemacie 2, 3 i 4 m.ż.), uzyskano u odpowiednio 65,9% i 81,4% zaszczepionych w porównaniu do 79,0% i 94,1% po szczepieniu trzema dawkami 7-walentnej szczepionki Prevenar. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest jasne, gdyż wykazano skuteczność szczepionki Synflorix w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 6B (patrz tabela 2) w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją klasterową.

Odsetek zaszczepionych, którzy osiągnęli progowe stężenie przeciwciał w odniesieniu do trzech dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5 i 7F), wynosił odpowiednio 97,3%, 99,0% i 99,5% i był co najmniej równoważny łącznej odpowiedzi immunologicznej na podanie 7-walentnej szczepionki Prevenar w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów (95,8%).

Tabela 1: Porównanie odsetek pacjentów zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar i szczepionką Synflorix, którzy miesiąc po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał $\geq 0,20$ µg/ml

Przeciwciała	SYNFLORIX		7-walentny Prevenar		Różnica w % $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (7-walentny Prevenar minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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	-0.28	2.56
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

Po szczepieniu pierwotnym szczepionką Synflorix średnie geometryczne stężeń (GMCs) przeciwciał wobec 7 wspólnych serotypów były niższe niż po szczepieniu 7-walentną szczepionką Prevenar. Średnie geometryczne stężeń przed podaniem dawki uzupełniającej (8-12 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego) były zbliżone dla obu szczepionek. Po dawce uzupełniającej GMCs dla większości wspólnych serotypów były niższe w przypadku szczepionki Synflorix w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W tym samym badaniu wykazano, że Synflorix indukuje wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w szczepionce. W odniesieniu do wszystkich wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 osiągnęło, po miesiącu od podania trzeciej dawki, od 87,7% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix i odpowiednio od 92,1% do 100% zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar. Różnica pomiędzy obiema szczepionkami pod względem odsetka pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA ≥ 8 wynosiła $\leq 5\%$ dla wszystkich wspólnych serotypów, w tym 6B i 23F. Po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym średnie geometryczne mian (GMTs) przeciwciał w teście

OPA były w przypadku szczepionki Synflorix niższe dla wszystkich wspólnych serotypów, z wyjątkiem serotypu 19F w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W odniesieniu do serotypów 1, 5 i 7F odsetki zaszczepionych szczepionką Synflorix, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 , wynosiły odpowiednio 65,7%, 90,9% i 99,6% po szczepieniu pierwotnym i 91,0%, 96,3% i 100% po dawce uzupełniającej. Odpowiedź immunologiczna wobec serotypów 1 i 5 oceniana w teście OPA była słabsza w porównaniu z odpowiedzią wobec pozostałych serotypów. Znaczenie tego faktu dla skuteczności ochronnej szczepionki nie jest znane. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 7F była zbliżona do odpowiedzi w stosunku do siedmiu wspólnych dla obu szczepionek serotypów.

Podanie czwartej dawki (dawki uzupełniającej) w drugim roku życia wywołało odpowiedź anamnesticzną mierzoną za pomocą testów ELISA i OPA w odniesieniu do 10 serotypów zawartych w szczepionce. Świadczy to o indukowaniu pamięci immunologicznej po trójdawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Skuteczność w zapobieganiu IChP w badaniu klinicznym

W dużym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III/IV z randomizacją klasterową w Finlandii (FinIP) obserwowano pod kątem występowania choroby inwazyjnej 30 528 niemowląt, które miały mniej niż 7 miesięcy i 15 449 dzieci, które miały od 7 do 18 miesięcy w chwili włączenia do badania, odpowiednio przez 25 i 28 miesięcy (średnio) i uwzględniono w analizie efektywności. Dzieci zostały włączone do 78 klasterów. Klasterzy podzielono losowo na cztery grupy zgodnie z zastosowanymi dwoma schematami szczepienia (2-dawkowy lub 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego oraz dawka uzupełniająca), gdzie podawana była szczepionka Synflorix (52 klasterzy) lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby jako kontrola (26 klasterów).

Skuteczność w kohorcie niemowląt w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania

Skuteczność (VE-vaccine effectiveness) szczepionki Synflorix w zapobieganiu potwierdzonej hodowlą IChP, wywoływanej przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce, wykazano u niemowląt, które otrzymały szczepionkę w schemacie 2+1 lub 3+1 (patrz tabela 2).

Tabela 2: Liczba przypadków IChP wywoływanej przez serotypy zawarte w szczepionce i skuteczność szczepionki u niemowląt, w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (cała kohorta zaszczepionych niemowląt)

Typ IChP	Liczba przypadków IChP			VE (95% CI)	
	Synflorix schemat 3+1 (N=10 273)	Synflorix schemat 2+1 (N=10 054)	Grupa kontrolna (HBV) ⁽²⁾ (N=10 201)	Schemat 3+1	Schemat 2+1
IChP - serotyp szczepionkowy ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)
IChP - serotyp 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IChP- serotyp 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IChP Inwazyjna Choroba Pneumokokowa

VE skuteczność szczepionki

N liczba pacjentów w grupie

CI przedział ufności

(9) Poza serotypami 6B i 14, potwierdzone hodowlą przypadki IChP wywoływane przez serotypy szczepionkowe obejmowały serotyp 7F (1 przypadek w klasterach, gdzie stosowano schemat 2+1), 18C, 19F i 23F (po 1 przypadku w każdym klasterze kontrolnym).

(10) dwie grupy klasterów kontrolnych łącznie

- (11) wartość $p < 0,0001$
(12) wartość $p = 0,0009$

Obserwowana ogólna skuteczność szczepionki w zapobieganiu IChP potwierdzonej hodowlą wynosiła 100% (95% CI, 85,6-100%; 0 przypadków w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 3+1, 85,8% (95% CI, 49,1-97,8%, 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 2+1 oraz 93% (95% CI, 74,9-98,9%; 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia pierwotnego.

Skuteczność po szczepieniu wychwytyjącym (catch-up)

W kohortach catch-up dzieciom, które otrzymywały pierwszą dawkę w wieku 7 do 11 miesięcy, podawano szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B zgodnie z 2-dawkowym schematem szczepienia pierwotnego z podaną później dawką uzupełniającą, a dzieci szczepione po raz pierwszy w wieku 12 do 18 miesięcy otrzymywały dwie dawki szczepionki Synflorix lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu A.

W grupie 15 449 dzieci w kohortach catch-up, które otrzymały szczepionkę nie wystąpił żaden przypadek IChP potwierdzonej hodowlą, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano 5 przypadków IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe (serotypy 4, 6B, 7F, 14 i 19E).

Skuteczność w zapobieganiu IChP w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

W prowincji Quebec w Kanadzie Synflorix został wprowadzony do programu szczepień masowych u niemowląt (2 dawki szczepienia pierwotnego podawane niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy i dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) po 4,5 latach stosowania 7-walentnej szczepionki Prevenar. W oparciu o 1,5 roczną obserwację prowadzoną po wprowadzeniu szczepionki Synflorix z ponad 90% pokryciem grupy podlegającej szczepieniu, zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na IChP wywołwaną przez serotypy szczepionkowe (w dużym stopniu dzięki zmianom dotyczącym choroby wywołanej przez serotyp 7F) bez jednoczesnego wzrostu częstości zachorowań na IChP wywołwaną przez serotypy nie występujące w szczepionce. Całkowita częstość występowania IChP wyniosła 35/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały szczepionkę Synflorix i 64/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały 7-walentną szczepionkę Prevenar, co jest różnicą istotną statystycznie ($p = 0,03$). Nie można ustalić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego typu badań obserwacyjnych.

2. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

W dużym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) przeprowadzonym w Czechach i na Słowacji 4968 niemowląt otrzymało 11-walentną szczepionkę badaną (11Pn-PD) zawierającą 10 serotypów zawartych również w szczepionce Synflorix (oraz serotyp 3, którego skuteczności nie udowodniono) lub szczepionkę przeciw WZW A (grupa kontrolna). Szczepienia przeprowadzono według następującego schematu: 3, 4, 5 i 12-15 miesiąc życia.

Skuteczność szczepionki 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu OZUŚ wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce wynosiła 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Wykazano swoistą serotypowo skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi OZUŚ w odniesieniu do serotypów 6B (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) i 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). W odniesieniu do innych serotypów zawartych w szczepionce liczba przypadków OZUŚ była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek epizodowi OZUŚ wywołanemu przez dowolny serotyp pneumokokowy wynosiła 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu częstości występowania OZUŚ wywołanego przez inne patogeny bakteryjne lub serotypy pneumokoków nie zawarte w szczepionce. Szacuje się, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu jakimkolwiek klinicznemu epizodowi zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii wynosiła 33,6% (95% CI: 20,8;44,3).

Na podstawie podobieństwa odpowiedzi immunologicznej w zakresie zdolności przeciwciał do opsonizacji (OPA) po podaniu szczepionki Synflorix i 11-walentnej szczepionki zastosowanej w badaniu POET uważa się, że Synflorix zapewnia podobną skuteczność ochronną wobec OZUŚ wywołanego przez pneumokoki.

3. Dodatkowe informacje dotyczące immunogenności

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix podawanej w trójdawkowym cyklu szczepienia pierwotnego (N=3089), w różnych schematach dawkowania (w wieku 6-10-14 tygodni, 2-3-4, 3-4-5 lub 2-4-6 miesięcy), oceniano łącznie w ośmiu badaniach przeprowadzonych w krajach Europy, w Chile i na Filipinach. Czwartą (uzupełniającą) dawkę podano 1 976 pacjentom w sześciu badaniach klinicznych. W analizowanych schematach szczepienia obserwowano porównywalną odpowiedź immunologiczną na podanie szczepionki, chociaż przy stosowaniu schematu 2-4-6 mies. poziomy przeciwciał były nieco wyższe.

2-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

Immunogenność szczepionki Synflorix stosowanej w schemacie dwudawkowym u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy oceniano w dwóch badaniach klinicznych.

W pierwszym badaniu w analizie post-hoc porównywano odpowiedź immunologiczną dwa miesiące po podaniu drugiej dawki szczepionki Synflorix i 7-walentnej szczepionki Prevenar. Odsetki osób ze stężeniami przeciwciał (ELISA) $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ były w takich samych zakresach dla każdego z serotypów wspólnych dla obydwu szczepionek z wyjątkiem serotypu 6B (64,1% dla szczepionki Synflorix i 30,7% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar) i 18C (87,1% dla szczepionki Synflorix i 97,6% dla 7-walentnej szczepionki Prevenar). Średnie geometryczne stężenie przeciwciał (GMCs) były podobne w obydwu grupach, za wyjątkiem niektórych serotypów dla których odpowiedzi były wyższe (6B) lub niższe (4,9V i 18C) w grupie otrzymującej Synflorix. Podobnie, odsetek pacjentów z mianami przeciwciał w teście OPA ≥ 8 i średnie geometryczne mian przeciwciał oznaczane metodą OPA po dwóch miesiącach od podania drugiej dawki utrzymywały się w tym samym zakresie dla wszystkich serotypów wspólnych dla obu szczepionek, z wyjątkiem serotypów 6B i 19F, w odniesieniu do których odpowiedzi były wyższe w grupie otrzymującej Synflorix.

W drugim badaniu porównywano immunogenność szczepionki Synflorix po podaniu dwóch i trzech dawek.

Mimo, że nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do odsetków pacjentów, którzy uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), odsetki pacjentów dla serotypów 6B i 23F były niższe niż dla pozostałych serotypów (tabela 3 i 4). Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA dla schematu dwudawkowego w porównaniu ze schematem trójdawkowym był niższy w odniesieniu do serotypów 6B, 18C i 23F (odpowiednio 74,4%, 82,8%, 86,3% dla schematu dwudawkowego 88,9%, 96,2% i 97,7% dla schematu trójdawkowego). Odpowiedź immunologiczna, aż do podania dawki uzupełniającej w 11 m.ż. była słabsza w grupie, która otrzymała 2 dawki szczepionki. W przypadku obu schematów, po podaniu dawki uzupełniającej uzyskano odpowiedź anamnesticzną na dawkę uzupełniającą w odniesieniu do każdego z serotypów (tabela 3 i tabela 4). Po podaniu dawki uzupełniającej, obserwowano niższy odsetek pacjentów z mianami OPA ≥ 8 dla serotypów 5 (87,2% wobec 97,5% dla grupy która otrzymała szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym) i 6B (81,1% wobec 90,3%), poza tym odpowiedzi były porównywalne.

Tabela 3: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)	
	Po szczepieniu pierwotnym	Po szczepieniu uzupełniającym

	%	95% CI		%	95%CI	
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

Tabela 4: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95%CI	
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

Obserwacja po drugim badaniu (follow-up) wykazała utrzymywanie się przeciwciał u pacjentów w wieku 36-46 miesięcy, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym oraz szczepienie uzupełniające i co najmniej 83,7% pacjentów pozostawało seropozytywnych w stosunku do serotypów szczepionkowych. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie trójdawkowym co najmniej 96,5 % pacjentów pozostawało seropozytywnych dla serotypów szczepionkowych. Podanie dodatkowej dawki szczepionki Synflorix w 4 roku życia indukowało podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMCs) oznaczanych metodą ELISA w 7-10 dni od jej podania zarówno u pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym jak i trójdawkowym. Poziomy przeciwciał były wyższe niż u pacjentów uprzednio nieszczepionych, którym podano jedną dawkę szczepionki. U pacjentów, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym, jak i trójdawkowym obserwowano po szczepieniu dodatkowym podobny wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) w teście ELISA oraz średnich geometrycznych mian (GMTs) w teście OPA. Otrzymane wyniki wskazują na istnienie pamięci immunologicznej u pacjentów, szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego dla wszystkich serotypów.

Znaczenie kliniczne słabszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym po podaniu dwóch dawek szczepienia pierwotnego nie są znane.

Starsze niemowlęta i dzieci uprzednio nieszczepione

Odpowiedź immunologiczna u uprzednio nieszczepionych starszych dzieci była oceniana w dwóch badaniach klinicznych.

W jednym z badań klinicznych oceniano odpowiedź immunologiczną na szczepienie wykonane u dzieci w wieku 7-11 miesięcy, 12-23 i 2 do 5 lat. W grupie wiekowej 7-11 miesięcy, dzieci otrzymały 2 dawki szczepienia pierwotnego, a następnie dawkę uzupełniającą w drugim roku życia. Odpowiedź

immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix w tej grupie wiekowej była porównywalna do odpowiedzi na dawkę uzupełniającą u dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego przed ukończeniem 6 miesięcy życia.

Odpowiedź immunologiczna po dwóch dawkach szczepionki Synflorix u dzieci w wieku 12-23 miesięcy była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej po trzech dawkach u niemowląt, z wyjątkiem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do serotypów 18C i 19F. W przypadku tych serotypów uzyskano lepszą odpowiedź u dzieci w wieku 12-23 miesięcy. Nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po podaniu dwóch dawek u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

W grupie dzieci w wieku 2 do 5 lat, w której otrzymały one 1 dawkę szczepionki Synflorix, średnie geometryczne stężenia przeciwciał (ELISA GMCs) dla 6 z 10 serotypów szczepionkowych były podobne do występujących u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym oraz niższe dla 4 z 10 serotypów szczepionkowych (serotypy 1, 5, 14 i 23F) niż występujące u niemowląt, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym. Średnie geometryczne mian przeciwciał (OPA GMTs) były podobne lub wyższe po podaniu jednej dawki niż po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego u niemowląt, za wyjątkiem serotypu 5.

Drugie badanie kliniczne wykazało, że podanie 2 dawek w odstępie 2 miesięcy, zaczynając w wieku 36-46 miesięcy powodowało wystąpienie wyższych średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) niż obserwowane miesiąc po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, dla każdego z serotypów szczepionkowych. Odsetki pacjentów ze stężeniami przeciwciał ≥ 20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) i mianami przeciwciał ≥ 8 (OPA) dla każdego serotypu szczepionkowego były porównywalne lub wyższe w grupie szczepionej później (catch-up group) niż u niemowląt szczepionych w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Nie badano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt wraz z dawką uzupełniającą lub po zastosowaniu dwudawkowego schematu szczepienia pierwotnego u starszych dzieci.

W jednym z badań klinicznych wykazano, że szczepionkę Synflorix można bezpiecznie podawać jako dawkę uzupełniającą w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki 7-walentnej szczepionki Prevenar w ramach szczepienia pierwotnego. W badaniu tym wykazano, że odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 7 serotypów wspólnych dla obu szczepionek była porównywalna do uzyskiwanej po dawce uzupełniającej 7-walentnej szczepionki Prevenar. Jednak dzieci, które w pierwotnym cyklu szczepienia były szczepione 7-walentną szczepionką Prevenar nie otrzymały dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5, 7F). Nie da się przewidzieć stopnia i czasu trwania ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową i zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez te trzy serotypy u dzieci w tej grupie wiekowej zaszczepionych jedną dawką szczepionki Synflorix.

4. Dane dotyczące immunogenności u wcześniaków

Immunogenność szczepionki Synflorix u bardzo niedojrzałych wcześniaków (czas trwania ciąży 27-30 tygodni) (N=42), u wcześniaków (czas trwania ciąży 31-36 tygodni) (N=82) i u niemowląt urodzonych o czasie (czas trwania ciąży >36 tygodni) (N=132) przeanalizowano po 3 dawkach szczepienia pierwotnego podanych w wieku 2, 4, 6 miesięcy. Immunogenność po czwartej dawce (uzupełniającej) w wieku 15 i 18 miesięcy oceniano u 44 bardzo niedojrzałych wcześniaków, 69 wcześniaków i 127 niemowląt urodzonych o czasie.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym (po trzeciej dawce) co najmniej 92,7% pacjentów miało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 81,7% miało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 wobec wszystkich serotypów szczepionkowych z wyjątkiem serotypu 1 (co najmniej 58,8% z mianem OPA ≥ 8). Podobne średnie geometryczne stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) były obserwowane u wszystkich niemowląt, z wyjątkiem niższych średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) dla serotypów 4, 5 i 9V u bardzo niedojrzałych wcześniaków i serotypu 9V u

wcześnieaków oraz niższych średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześnieaków. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej stwierdzono wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do wszystkich serotypów, co wskazuje na istnienie pamięci immunologicznej. Podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (ELISA GMCs) i średnie geometryczne miana przeciwciał (OPA GMTs) wykazano u wszystkich niemowląt, za wyjątkiem niższej średniej geometrycznej miana przeciwciał (OPA GMT) wobec serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześnieaków. Co najmniej 97,6% pacjentów uzyskało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ i co najmniej 91,9% uzyskało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥ 8 w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Synflorix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży wobec chorób wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* oraz ostrym zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych dla szczepionek nie jest wymagana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań toksyczności po podaniu jedno i wielokrotnym, przeprowadzonych z zastosowaniem 11-walentnej szczepionki prototypowej dla szczepionki Synflorix, nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Adsorbenty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania wielodawkowego, zaleca się niezwłoczne zużycie szczepionki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml zawiesiny w dwudawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Wielkość opakowania: 100 sztuk.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podczas przechowywania fiołki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość fiołki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiołki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/508/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/06/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Parc de la Noire Epine
Rue Fleming 20
B-1300 Wavre
Belgia

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Belgia

GlaxoSmithKline Biologicals Kft.
Homoki Nagy István utca 1.
2100 Gödöllő
Węgry

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapur

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać w tym samym czasie co kolejny PSUR.

Jeżeli terminy złożenia PSUR i RMP są zbieżne, mogą być złożone jednocześnie.

Dodatkowo zaktualizowany PSUR należy składać.

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO - AMPUŁKOSTRZYKAWKA Z IGLĄ LUB BEZ IGLY, OPAKOWANIA PO 1, 10
SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda dawka 0,5 ml zawiera po 1 mikrogramie polisacharydu serotypów 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F i po 3 mikrogramy polisacharydu serotypów 4, 18C, 19F

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ampułkostrzykawka
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułkostrzykawek
10 dawek (0,5 ml)

1 ampułkostrzykawka +1 igła
1 dawka (0,5 ml)

10 ampułkostrzykawek +10 igieł
10 dawek (0,5 ml)

1 ampułkostrzykawka +2 igły
1 dawka (0,5 ml)

50 ampułkostrzykawek
50 dawek (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania domięśniowego
Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.
Przed użyciem mocno wstrząsnąć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/508/001 – opakowanie po 1 bez igły

EU/1/09/508/002 – opakowanie po 10 sztuki bez igły

EU/1/09/508/003 – opakowanie po 1 z 1 igłą

EU/1/09/508/004 – opakowanie po 10 sztuki z 10 igłami

EU/1/09/508/005 – opakowanie po 1 z 2 igłami

EU/1/09/508/010 – opakowanie po 50 sztuki bez igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPULKOSTRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA, OPAKOWANIA PO 1, 10, 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda dawka 0,5 ml zawiera po 1 mikrogramie polisacharydu serotypów 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F i po 3 mikrogramy polisacharydu serotypów 4, 18C, 19F

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiolka
1 dawka (0,5 ml)

10 fiolek
10 dawek (0,5 ml)

100 fiolek
100 dawek (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do stosowania domięśniowego
Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.
Przed użyciem mocno wstrząsnąć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/508/006 – opakowanie po 1

EU/1/09/508/007 – opakowanie po 10 sztuk

EU/1/09/508/008 – opakowanie po 100 sztuk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
FIOLKA WIELODAWKOWA (2 DAWKI), OPAKOWANIA PO 100 SZTUK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda dawka 0,5 ml zawiera po 1 mikrogramie polisacharydu serotypów 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F i po 3 mikrogramy polisacharydu serotypów 4, 18C, 19F

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym

100 fiolek WIELODAWKOWYCH (2 dawki na fiolkę – dawka 0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Do stosowania domięśniowego

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową

Przed użyciem mocno wstrząsnąć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W
MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem
Zużyć w ciągu 6 godzin od pierwszego otwarcia fiolki

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/508/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ WIELODAWKOWĄ (2 DAWKI)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 dawki (0,5 ml/1 dawkę)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem dziecka, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określone mu dziecku i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to też objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix
3. Jak stosować szczepionkę Synflorix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje

Synflorix jest skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom. Szczepionka ta zostanie podana dziecku przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zastosowanie szczepionki Synflorix pomaga chronić dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat przed:

bakteriami o nazwie „*Streptococcus pneumoniae*”, które mogą powodować ciężkie choroby, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicę (sepsę) lub bakterie mię (obecność bakterii we krwi), zapalenie ucha i zapalenie płuc.

Jak działa szczepionka Synflorix

Synflorix pomaga organizmowi wytworzyć własne przeciwciała. Przeciwciała są częścią układu immunologicznego, który chroni dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix

Kiedy nie stosować szczepionki Synflorix:

- jeżeli u dziecka kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczulenie, reakcja nadwrażliwości) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6).
Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu i połykaniu, obrzęk twarzy lub języka.
- jeżeli u dziecka występuje ciężka infekcja z wysoką gorączką (powyżej 38°C). Wówczas szczepienie zostanie odłożone do chwili, gdy dziecko poczuje się lepiej. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

W powyższych sytuacjach szczepionka Synflorix nie powinna być podana. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u dziecka występują problemy z krwawieniem lub łatwo tworzą się u niego siniaki.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku, może dojść do omdlenia. W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Synflorix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione dzieci.

Synflorix chroni jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez bakterie, przeciwko którym opracowano tę szczepionkę.

Dzieci z osłabionym układem immunologicznym (np. w związku z zakażeniem wirusem HIV) mogą nie uzyskać pełnej ochrony po podaniu szczepionki Synflorix.

W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Inne leki i szczepionka Synflorix

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio przez dziecko lekach, a także o lekach, które dziecko może zacząć przyjmować. Dotyczy to również leków, które są wydawane bez recepty oraz szczepionek otrzymanych ostatnio przez dziecko. Synflorix może nie działać prawidłowo jeśli dziecko przyjmuje leki osłabiające odporność (obniżające zdolność układu immunologicznego do zwalczania zakażeń).

Synflorix można podawać równocześnie z innymi szczepionkami przeznaczonymi do stosowania u dzieci, takimi jak szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b, doustna lub inaktywowana szczepionka przeciw polio, szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, doustna szczepionka przeciw rotawirusom i skoniugowane szczepionki przeciw meningokokom typu C oraz przeciw meningokokom typu A, C, W-135, Y. Każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Synflorix. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu. Jednak, jeśli dziecko przyjmie paracetamol, możliwe że ochrona przed zakażeniami wywoływanymi przez pneumokoki będzie słabsza.

Synflorix zawiera sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli zasadniczo uznaje się ją za niezawierającą sodu.

3. Jak stosować szczepionkę Synflorix

Jak należy podawać szczepionkę

Synflorix jest zawsze wstrzykiwany domięśniowo, zazwyczaj w udo lub w ramię.

Dawkowanie

Typowy schemat szczepienia obejmuje podanie 4 dawek szczepionki zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Lekarz może także zaproponować inny schemat szczepienia. Istotne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki, tak aby dziecko otrzymało pełny cykl szczepień.

- Kolejne dawki podawane będą w odstępach nie krótszych niż 1 miesiąc, poza ostatnią dawką, która zostanie podana co najmniej 6 miesięcy po trzeciej dawce.
- Pierwszą dawkę można podać najwcześniej po ukończeniu 6. tygodnia życia
- Lekarz poinformuje o terminie kolejnego szczepienia.

Wcześnieiki

Niemowlę otrzyma trzy dawki szczepionki w odstępach nie krótszych niż miesiąc. Po co najmniej 6 miesiącach od ostatniej dawki, dziecko otrzyma dodatkową dawkę (szczepienie uzupełniające).

Niemowlęta w wieku od 7 do 11 miesięcy otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami musi być zachowany co najmniej miesiąc odstępu. Trzecią dawkę podaje się w drugim roku życia dziecka, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesięcy.

Dzieci w wieku od 12 miesięcy do 5 lat otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami muszą być zachowane co najmniej dwa miesiące odstępu.

Pominięcie podania kolejnej dawki szczepionki

W przypadku nie przyjęcia przez dziecko wymaganej dawki szczepionki, należy umówić wizytę w celu omówienia z lekarzem działań, jakie należy podjąć, aby ochronić dziecko przed zachorowaniem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ta szczepionka może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić po szczepieniu:

Bardzo często (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka 38°C lub wyższa
- senność
- drażliwość
- utrata apetytu

Często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki)

- świąd, skrzep krwi, krwawienie lub niewielki guzek w miejscu wstrzyknięcia
- nudności, biegunka, wymioty
- nietypowy płacz
- przemijające zatrzymanie oddechu (bezdech), jeśli dziecko jest wcześniakiem (urodzonym przed lub w 28. tygodniu ciąży).
- ból głowy
- wysypka
- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, większy niż 5 cm

Rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 1000 dawek szczepionki)

- drgawki, z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki
- pokrzywka, reakcje alergiczne, takie jak objawy skórne uczulenia
- omdlenie (nagle wystąpienie wiotkości mięśni), okresy braku przytomności lub świadomości oraz blade lub niebieskawe zabarwienie skóry

Bardzo rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)

- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą się objawiać:
 - wypukłą i swędzącą wysypką (pokrzywka)
 - obrzękiem, czasem dotyczącym twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), który może powodować trudności z oddychaniem
 - omdleniem

Te działania niepożądane zwykle występują przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednak jeśli któryś z tych objawów wystąpi u dziecka, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Podanie dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

U dzieci powyżej 12 miesięcy, ryzyko wystąpienia bólu w miejscu podania może zwiększać się z wiekiem.

U bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed lub w 28. tygodniu ciąży) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą wystąpić dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności podanego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Synflorix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Jedna dawka 0,5 ml zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F^{1,4} 3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F^{1,2} 1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺
² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów
³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów
⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów

- Pozostałe składniki to: sodu chlorek i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Synflorix i co zawiera opakowanie

- Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
- Synflorix jest mętną, białą zawiesiną.
- Synflorix jest dostępny w ampułkostrzykawkach z igłami lub bez igieł, w opakowaniach po 1, 10 lub 50.
- Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2013

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas przechowywania ampułkostrzykawki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość ampułkostrzykawki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

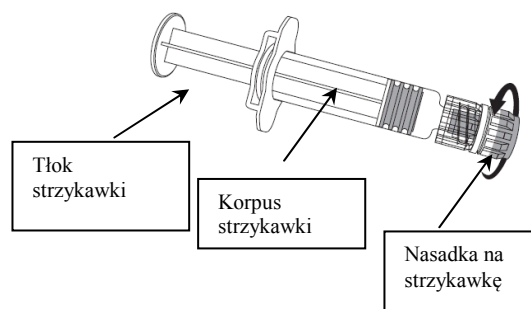
Szczepionka przeznaczona jest do podawania domięśniowego. Nie wolno podawać jej donaczyniowo.

Jeżeli szczepionka Synflorix podawana jest jednocześnie z innymi szczepionkami, każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

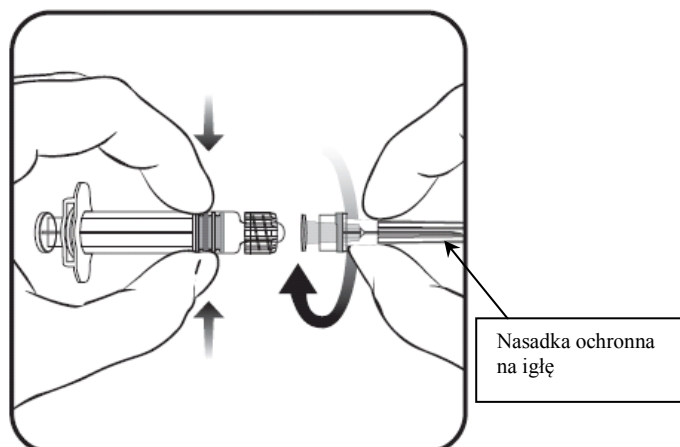
Szczepionki Synflorix nie należy mieszać z innymi szczepionkami. Jeżeli szczepionka jest pobierana do strzykawki, igła użyta do pobrania musi zostać wymieniona na igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych.

Instrukcja podania szczepionki w ampułkostrzykawce

1. Trzymając **korpus** strzykawki w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka), należy odkręcić nasadkę kręcąc w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



2. Aby dołączyć igłę do strzykawki, należy kręcić igłą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu kiedy zostanie zamocowana.



3. Następnie należy usunąć nasadkę ochronną igły, która może czasem stawiać opór.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem dziecka, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określoneemu dziecku i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to też objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix
3. Jak stosować szczepionkę Synflorix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje

Synflorix jest skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom. Szczepionka ta zostanie podana dziecku przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zastosowanie szczepionki Synflorix pomaga chronić dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat przed:

bakteriami o nazwie „*Streptococcus pneumoniae*”, które mogą powodować ciężkie choroby, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicę (sepsę) lub bakterie (obecność bakterii we krwi), zapalenie ucha i zapalenie płuc.

Jak działa szczepionka Synflorix

Synflorix pomaga organizmowi wytworzyć własne przeciwciała. Przeciwciała są częścią układu immunologicznego, który chroni dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix

Kiedy nie stosować szczepionki Synflorix:

- jeżeli u dziecka kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczulenie, reakcja nadwrażliwości) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6).
Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu i połykaniu, obrzęk twarzy lub języka.
- jeżeli u dziecka występuje ciężka infekcja z wysoką gorączką (powyżej 38°C). Wówczas szczepienie zostanie odłożone do chwili, gdy dziecko poczuje się lepiej. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

W powyższych sytuacjach szczepionka Synflorix nie powinna być podana. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u dziecka występują problemy z krwawieniem lub łatwo tworzą się u niego siniaki.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku, może dojść do omdlenia. W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Synflorix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione dzieci.

Synflorix chroni jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez bakterie, przeciwko którym opracowano tę szczepionkę.

Dzieci z osłabionym układem immunologicznym (np. w związku z zakażeniem wirusem HIV) mogą nie uzyskać pełnej ochrony po podaniu szczepionki Synflorix.

W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Inne leki i szczepionka Synflorix

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio przez dziecko lekach, a także o lekach, które dziecko może zacząć przyjmować. Dotyczy to również leków, które są wydawane bez recepty oraz szczepionek otrzymanych ostatnio przez dziecko. Synflorix może nie działać prawidłowo jeśli dziecko przyjmuje leki osłabiające odporność (obniżające zdolność układu immunologicznego do zwalczania zakażeń).

Synflorix można podawać równocześnie z innymi szczepionkami przeznaczonymi do stosowania u dzieci, takimi jak szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b, doustna lub inaktywowana szczepionka przeciw polio, szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, doustna szczepionka przeciw rotawirusom i skoniugowane szczepionki przeciw meningokokom typu C oraz przeciw meningokokom typu A, C, W-135, Y. Każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Synflorix. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu. Jednak, jeśli dziecko przyjmie paracetamol, możliwe że ochrona przed zakażeniami wywoływanymi przez pneumokoki będzie słabsza.

Synflorix zawiera sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli zasadniczo uznaje się ją za niezawierającą sodu.

3. Jak stosować szczepionkę Synflorix

Jak należy podawać szczepionkę

Synflorix jest zawsze wstrzykiwany domięśniowo, zazwyczaj w udo lub w ramię.

Dawkowanie

Typowy schemat szczepienia obejmuje podanie 4 dawek szczepionki zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Lekarz może także zaproponować inny schemat szczepienia. Istotne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki, tak aby dziecko otrzymało pełny cykl szczepień.

- Kolejne dawki podawane będą w odstępach nie krótszych niż 1 miesiąc, poza ostatnią dawką, która zostanie podana co najmniej 6 miesięcy po trzeciej dawce.
- Pierwszą dawkę można podać najwcześniej po ukończeniu 6. tygodnia życia
- Lekarz poinformuje o terminie kolejnego szczepienia.

Wcześnieiki

Niemowlę otrzyma trzy dawki szczepionki w odstępach nie krótszych niż miesiąc. Po co najmniej 6 miesiącach od ostatniej dawki, dziecko otrzyma dodatkową dawkę (szczepienie uzupełniające).

Niemowlęta w wieku od 7 do 11 miesięcy otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami musi być zachowany co najmniej miesiąc odstępu. Trzecią dawkę podaje się w drugim roku życia dziecka, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesięcy.

Dzieci w wieku od 12 miesięcy do 5 lat otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami muszą być zachowane co najmniej dwa miesiące odstępu.

Pominięcie podania kolejnej dawki szczepionki

W przypadku nie przyjęcia przez dziecko wymaganej dawki szczepionki, należy umówić wizytę w celu omówienia z lekarzem działań, jakie należy podjąć, aby ochronić dziecko przed zachorowaniem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ta szczepionka może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić po szczepieniu:

Bardzo często (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka 38°C lub wyższa
- senność
- drażliwość
- utrata apetytu

Często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki)

- świąd, skrzep krwi, krwawienie lub niewielki guzek w miejscu wstrzyknięcia
- nudności, biegunka, wymioty
- nietypowy płacz
- przemijające zatrzymanie oddechu (bezdech), jeśli dziecko jest wcześniakiem (urodzonym przed lub w 28. tygodniu ciąży).
- ból głowy
- wysypka
- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, większy niż 5 cm

Rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 1000 dawek szczepionki)

- drgawki, z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki
- pokrzywka, reakcje alergiczne, takie jak objawy skórne uczulenia
- omdlenie (nagle wystąpienie wiotkości mięśni), okresy braku przytomności lub świadomości oraz blade lub niebieskawe zabarwienie skóry

Bardzo rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)

- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą się objawiać:
 - wypukłą i swędzącą wysypką (pokrzywka)
 - obrzękiem, czasem dotyczącym twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), który może powodować trudności z oddychaniem
 - omdleniem

Te działania niepożądane zwykle występują przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednak jeśli któryś z tych objawów wystąpi u dziecka, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Podanie dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

U dzieci powyżej 12 miesięcy, ryzyko wystąpienia bólu w miejscu podania może zwiększać się z wiekiem.

U bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed lub w 28. tygodniu ciąży) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą wystąpić dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności podanego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Synflorix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Jedna dawka 0,5 ml zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F^{1,4} 3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F^{1,2} 1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺
² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów
³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów
⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów

- Pozostałe składniki to: sodu chlorek i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Synflorix i co zawiera opakowanie

- Zawiesina do wstrzykiwań
- Synflorix jest mętną, białą zawiesiną.
- Synflorix jest dostępny w fiolkach, w opakowaniach po 1, 10 lub 100.
- Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2013

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas przechowywania fiolki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość fiolki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Szczepionka przeznaczona jest do podawania domięśniowego. Nie wolno podawać jej donaczyniowo.

Jeżeli szczepionka Synflorix podawana jest jednocześnie z innymi szczepionkami, każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

Szczepionki Synflorix nie należy mieszać z innymi szczepionkami. Jeżeli szczepionka jest pobierana do strzykawki, igła użyta do pobrania musi zostać wymieniona na igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Synflorix, zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem dziecka, ponieważ zawiera ona ważne informacje

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określoneму dziecku i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to też objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix
3. Jak stosować szczepionkę Synflorix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Synflorix i w jakim celu się ją stosuje

Synflorix jest skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom. Szczepionka ta zostanie podana dziecku przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zastosowanie szczepionki Synflorix pomaga chronić dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat przed:

bakteriami o nazwie „*Streptococcus pneumoniae*”, które mogą powodować ciężkie choroby, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicę (sepsę) lub bakteriemię (obecność bakterii we krwi), zapalenie ucha i zapalenie płuc.

Jak działa szczepionka Synflorix

Synflorix pomaga organizmowi wytworzyć własne przeciwciała. Przeciwciała są częścią układu immunologicznego, który chroni dziecko przed zachorowaniem na wymienione choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Synflorix

Kiedy nie stosować szczepionki Synflorix:

- jeżeli u dziecka kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna (uczulenie, reakcja nadwrażliwości) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki (wymienionych w punkcie 6).
Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu i połykaniu, obrzęk twarzy lub języka.
- jeżeli u dziecka występuje ciężka infekcja z wysoką gorączką (powyżej 38°C). Wówczas szczepienie zostanie odłożone do chwili, gdy dziecko poczuje się lepiej. Łagodna infekcja, taka jak np. przeziębienie, nie powinna stanowić problemu, jednak należy najpierw skonsultować się z lekarzem.

W powyższych sytuacjach szczepionka Synflorix nie powinna być podana. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u dziecka występują problemy z krwawieniem lub łatwo tworzą się u niego siniaki.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki w postaci zastrzyku, może dojść do omdlenia. W związku z tym należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeżeli u pacjenta kiedyś wystąpiło omdlenie podczas podawania zastrzyku.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, Synflorix może nie w pełni chronić wszystkie zaszczepione dzieci.

Synflorix chroni jedynie przed zakażeniami wywołanymi przez bakterie, przeciwko którym opracowano tę szczepionkę.

Dzieci z osłabionym układem immunologicznym (np. w związku z zakażeniem wirusem HIV) mogą nie uzyskać pełnej ochrony po podaniu szczepionki Synflorix.

W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem szczepionki Synflorix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Inne leki i szczepionka Synflorix

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio przez dziecko lekach, a także o lekach, które dziecko może zacząć przyjmować. Dotyczy to również leków, które są wydawane bez recepty oraz szczepionek otrzymanych ostatnio przez dziecko. Synflorix może nie działać prawidłowo jeśli dziecko przyjmuje leki osłabiające odporność (obniżające zdolność układu immunologicznego do zwalczania zakażeń).

Synflorix można podawać równocześnie z innymi szczepionkami przeznaczonymi do stosowania u dzieci, takimi jak szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b, doustna lub inaktywowana szczepionka przeciw polio, szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, doustna szczepionka przeciw rotawirusom i skoniugowane szczepionki przeciw meningokokom typu C oraz przeciw meningokokom typu A, C, W-135, Y. Każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

Lekarz może zalecić podanie dziecku paracetamolu lub innych leków obniżających gorączkę przed podaniem szczepionki Synflorix. Może się to przyczynić do zredukowania niektórych działań niepożądanych, które mogą wystąpić po szczepieniu. Jednak, jeśli dziecko przyjmie paracetamol, możliwe że ochrona przed zakażeniami wywoływanymi przez pneumokoki będzie słabsza.

Synflorix zawiera sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli zasadniczo uznaje się ją za niezawierającą sodu.

3. Jak stosować szczepionkę Synflorix

Jak należy podawać szczepionkę

Synflorix jest zawsze wstrzykiwany domięśniowo, zazwyczaj w udo lub w ramię.

Dawkowanie

Typowy schemat szczepienia obejmuje podanie 4 dawek szczepionki zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Lekarz może także zaproponować inny schemat szczepienia. Istotne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki, tak aby dziecko otrzymało pełny cykl szczepień.

- Kolejne dawki podawane będą w odstępach nie krótszych niż 1 miesiąc, poza ostatnią dawką, która zostanie podana co najmniej 6 miesięcy po trzeciej dawce.
- Pierwszą dawkę można podać najwcześniej po ukończeniu 6. tygodnia życia
- Lekarz poinformuje o terminie kolejnego szczepienia.

Wcześnieiki

Niemowlę otrzyma trzy dawki szczepionki w odstępach nie krótszych niż miesiąc. Po co najmniej 6 miesiącach od ostatniej dawki, dziecko otrzyma dodatkową dawkę (szczepienie uzupełniające).

Niemowlęta w wieku od 7 do 11 miesięcy otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami musi być zachowany co najmniej miesiąc odstępu. Trzecią dawkę podaje się w drugim roku życia dziecka, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesiące.

Małe dzieci w wieku od 12 miesięcy do 5 lat otrzymają 2 dawki szczepionki. Pomiędzy dawkami muszą być zachowane co najmniej dwa miesiące odstępu.

Pominięcie podania kolejnej dawki szczepionki

W przypadku nie przyjęcia przez dziecko wymaganej dawki szczepionki, należy umówić wizytę w celu omówienia z lekarzem działań, jakie należy podjąć, aby ochronić dziecko przed zachorowaniem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ta szczepionka może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić po szczepieniu:

Bardzo często (mogą wystąpić z częstością większą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka 38°C lub wyższa
- senność
- drażliwość
- utrata apetytu

Często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 dawek szczepionki)

- stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 100 dawek szczepionki)

- świąd, skrzep krwi, krwawienie lub niewielki guzek w miejscu wstrzyknięcia
- nudności, biegunka, wymioty
- nietypowy płacz
- przemijające zatrzymanie oddechu (bezdech), jeśli dziecko jest wcześniakiem (urodzonym przed lub w 28. tygodniu ciąży).
- ból głowy
- wysypka
- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, większy niż 5 cm

Rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 1000 dawek szczepionki)

- drgawki, z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki
- pokrzywka, reakcje alergiczne, takie jak objawy skórne uczulenia
- omdlenie (nagle wystąpienie wiotkości mięśni), okresy braku przytomności lub świadomości oraz blade lub niebieskawe zabarwienie skóry

Bardzo rzadko (mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)

- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą się objawiać:
 - wypukłą i swędzącą wysypką (pokrzywka)
 - obrzękiem, czasem dotyczącym twarzy lub ust (obrzęk naczynioruchowy), który może powodować trudności z oddychaniem
 - omdleniem

Te działania niepożądane zwykle występują przed opuszczeniem gabinetu lekarskiego. Jednak jeśli któryś z tych objawów wystąpi u dziecka, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Podanie dawki uzupełniającej szczepionki Synflorix może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

U dzieci powyżej 12 miesięcy, ryzyko wystąpienia bólu w miejscu podania może zwiększać się z wiekiem.

U bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych przed lub w 28. tygodniu ciąży) w ciągu 2-3 dni po szczepieniu mogą wystąpić dłuższe niż normalnie odstępy pomiędzy oddechami.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać szczepionkę Synflorix

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tej szczepionki Synflorix po upływie terminu ważności podanego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Synflorix

- Substancjami czynnymi szczepionki są:

Jedna dawka 0,5 ml zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4}	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbowany na fosforanie glinu	0,5 miligrama Al ³⁺
² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>)	9-16 mikrogramów
³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	5-10 mikrogramów
⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym	3-6 mikrogramów

- Pozostałe składniki to: sodu chlorek i woda do wstrzykiwań

Jak wygląda szczepionka Synflorix i co zawiera opakowanie

- Zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym
- Synflorix jest mętną, białą zawiesiną.
- Synflorix jest dostępny w fiolkach dwudawkowych, w opakowaniach po 100.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2013

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas przechowywania fiolki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość fiolki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Po pierwszym otwarciu opakowania wielodawkowego, zaleca się niezwłoczne zużycie szczepionki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

Podczas pobierania szczepionki z fiolki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Szczepionka przeznaczona jest do podawania domięśniowego. Nie wolno podawać jej donaczyniowo.

Jeżeli szczepionka Synflorix podawana jest jednocześnie z innymi szczepionkami, każda szczepionka powinna być wstrzyknięta w inne miejsce ciała.

Szczepionki Synflorix nie należy mieszać z innymi szczepionkami. Jeżeli szczepionka jest pobierana do strzykawki, igła użyta do pobrania musi zostać wymieniona na igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.