

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Synflorix ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Synflorix ενέσιμο εναιώρημα  
Synflorix ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων (2 δόσεις)  
Synflorix ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων (4 δόσεις)

Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο συζευγμένο (προσροφημένο)

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 1 <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 4 <sup>1,2</sup>	3 μικρογραμμάρια
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 5 <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 6B <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 7F <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 9V <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 14 <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 18C <sup>1,3</sup>	3 μικρογραμμάρια
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 19F1,4	3 μικρογραμμάρια
Πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίδιο ορότυπου 23F <sup>1,2</sup>	1 μικρογραμμάριο

<sup>1</sup> προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο 0,5 χιλιοστογραμμάρια Al<sup>3+</sup> συνολικά

<sup>2</sup> συζευγμένο στην πρωτεΐνη D (προέρχεται από μη τυποποιήσιμο *Haemophilus influenzae*) που αποτελεί πρωτεΐνη-φορέα 9-16 μικρογραμμάρια

<sup>3</sup> συζευγμένο σε τοξοειδές του τετάνου πρωτεΐνη φορέα 5-10 μικρογραμμάρια

<sup>4</sup> συζευγμένο σε τοξοειδές της διφθερίτιδας πρωτεΐνη φορέα 3-6 μικρογραμμάρια

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.  
Το εμβόλιο είναι ένα θολό λευκό εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενεργητική ανοσοποίηση έναντι της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλεί ο *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη και παιδιά ηλικίας από 6 εβδομάδων έως και 5 ετών. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για πληροφορίες σχετικά με την προστασία από συγκεκριμένους πνευμονιοκοκκικούς ορότυπους.

Η χρήση του Synflorix θα πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη την επίπτωση στις πνευμονιοκοκκικές νόσους στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, καθώς και τη διαφορετική επιδημιολογία στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Τα σχήματα ανοσοποίησης για το Synflorix πρέπει να βασίζονται στις επίσημες συστάσεις.

### **Βρέφη ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 6 μηνών**

#### Αρχικό σχήμα εμβολιασμού τριών δόσεων

Η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης για την βέλτιστη προστασία αποτελείται από τέσσερις δόσεις από 0,5 ml η καθεμιά. Το σχήμα της αρχικής ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις με χορήγηση της πρώτης δόσης συνήθως στην ηλικία των 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός ανάμεσα στις δόσεις. Η πρώτη δόση μπορεί να δοθεί από την ηλικία των 6 εβδομάδων. Μία αναμνηστική (τέταρτη) δόση συνιστάται τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση αρχικού εμβολιασμού η οποία μπορεί να δοθεί από την ηλικία των 9 μηνών και μετά (κατά προτίμηση, σε ηλικία μεταξύ 12 και 15 μηνών) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Αρχικό σχήμα εμβολιασμού δυο δόσεων

Εναλλακτικά, όταν το Synflorix χορηγείται ως μέρος του βασικού εμβολιαστικού προγράμματος, μπορεί να δοθεί σε σχήμα τριών δόσεων από 0,5 ml η καθεμιά. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί ήδη από την ηλικία των 6 εβδομάδων, με μια δεύτερη δόση χορηγούμενη μετά από 2 μήνες. Συνιστάται η χορήγηση μιας αναμνηστικής (τρίτης) δόσης τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία αρχική δόση, η οποία μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 9 μηνών και μετά (κατά προτίμηση, σε ηλικία μεταξύ 12 και 15 μηνών) (βλέπε παράγραφο 5.1).

### **Πρόωρα νεογέννητα βρέφη (τα οποία γεννήθηκαν μετά από διάρκεια κύησης 27-36 εβδομάδων)**

Σε πρόωρα βρέφη τα οποία γεννήθηκαν μετά από ηλικία κύησης τουλάχιστον 27 εβδομάδων, το συνιστώμενο εμβολιαστικό σχήμα αποτελείται από τέσσερις δόσεις από 0,5 ml η καθεμιά. Το αρχικό σχήμα για βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις με τη χορήγηση της πρώτης δόσης στην ηλικία των 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός μεταξύ των δόσεων. Μια αναμνηστική (τέταρτη) δόση συνιστάται τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία αρχική δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### **Βρέφη και παιδιά που δεν έχουν εμβολιαστεί ηλικίας $\geq 7$ μηνών**

- Βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών: Το σχήμα του εμβολιασμού αποτελείται από δύο αρχικές δόσεις των 0,5 ml, με ένα διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα ανάμεσα στις δόσεις. Μία αναμνηστική (τρίτη) δόση συνιστάται στο δεύτερο έτος ζωής, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 2 μηνών μετά την τελευταία αρχική δόση.
- Παιδιά ηλικίας 12 μηνών-5 ετών: Το σχήμα του εμβολιασμού αποτελείται από δύο δόσεις των 0,5 ml με ένα διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών ανάμεσα στις δόσεις.

Συνιστάται τα άτομα που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Synflorix να ολοκληρώνουν το πλήρες εμβολιαστικό σχήμα με Synflorix.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

Στα άτομα με υποκείμενες παθήσεις που τους προδιαθέτουν για διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσο (όπως λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD), ή δυσλειτουργία της σπλήνας), το Synflorix μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με τα ανωτέρω δοσολογικά σχήματα εκτός από το ότι πρέπει να δοθεί ένα σχήμα 3 δόσεων ως αρχικός εμβολιασμός σε βρέφη που αρχίζουν τον εμβολιασμό από την ηλικία των 6 εβδομάδων έως 6 μηνών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1):

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Synflorix σε παιδιά άνω των 5 ετών δεν έχει μελετηθεί.

### Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά. Οι προτιμώμενες περιοχές είναι το προσθιοπλάγιο τμήμα του μηρού στα βρέφη ή ο δελτοειδής μυς του άνω άκρου στα νήπια.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιαδήποτε από τις πρωτεΐνες-φορείς.

Όπως και με άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Synflorix πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που πάσχουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μιας ήπιας λοίμωξης, όπως ένα κρυολόγημα, δεν θα πρέπει να οδηγήσει στην αναβολή του εμβολιασμού.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να καταγράφεται σαφώς το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

#### Πριν από την ανοσοποίηση

Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και παρακολούθηση πρέπει να είναι πάντα άμεσα διαθέσιμες στην περίπτωση σπάνιας αναφυλακτικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη για αναπνευστική παρακολούθηση για 48-72 ώρες θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη διάρκεια της χορήγησης της σειράς ανοσοποίησης σε πολύ πρόωρα βρέφη (που έχουν γεννηθεί  $\leq 28$  εβδομάδες κύησης) και ιδιαίτερα για βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Καθώς το όφελος του εμβολιασμού είναι υψηλό σε αυτή την ομάδα βρεφών, ο εμβολιασμός δεν θα πρέπει να αναβάλλεται ή να καθυστερείται.

Το Synflorix δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται ενδαγγειακά ή ενδοδερμικά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υποδόρια χορήγηση του Synflorix.

Σε παιδιά ηλικίας από 2 ετών, συγκοπτικό επεισόδιο (λιποθυμία) μπορεί να συμβεί μετά ή ακόμη και πριν από κάθε εμβολιασμό, ως ψυχογενής αντίδραση στην ένεση. Είναι σημαντικό να υπάρχει κατάλληλη μέριμνα για να αποφευχθεί ο τραυματισμός μετά την απώλεια των αισθήσεων.

Όπως και με άλλα εμβόλια που χορηγούνται ενδομυϊκά, το Synflorix πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή διαταραχές της πήξης του αίματος, καθώς αυτά τα άτομα μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγία μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

#### Πληροφορίες σχετικά με την προστασία που παρέχεται από το εμβόλιο

Θα πρέπει επίσης να τηρούνται οι επίσημες συστάσεις για τις ανοσοποιήσεις έναντι της διφθερίτιδας, του τέτανου και του *Haemophilus influenzae* τύπου b.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι το Synflorix παρέχει προστασία έναντι πνευμονιοκοκκικών ορότυπων που δεν περιέχονται στο εμβόλιο εκτός από τον ορότυπο διασταυρούμενης αντιδραστικότητας 19A (βλέπε παράγραφο 5.1) ή έναντι του μη τυποποιήσιμου *Haemophilus influenzae*. Το Synflorix δεν προσφέρει προστασία από άλλους μικροοργανισμούς.

Όπως μπορεί να συμβεί με οποιοδήποτε εμβόλιο, το Synflorix ενδέχεται να μην προστατεύσει όλα τα εμβολιασμένα άτομα από την διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο, την πνευμονία ή τη μέση ωτίτιδα που προκαλούν οι ορότυποι στο εμβόλιο και ο ορότυπος διασταυρούμενης αντιδραστικότητας 19A. Επιπλέον, εφόσον η μέση ωτίτιδα και η πνευμονία προκαλούνται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός από τους ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* που αντιπροσωπεύονται από το εμβόλιο, η

συνολική προστασία από αυτές τις νόσους αναμένεται να είναι περιορισμένη και σημαντικά χαμηλότερη από την προστασία έναντι της διεισδυτικής νόσου που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου και στον ορότυπο 19A (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε κλινικές δοκιμές, το Synflorix επήγαγε ανοσολογική απάντηση και στους δέκα ορότυπους που συμπεριλαμβάνονται στο εμβόλιο, αλλά το μέγεθος των απαντήσεων διέφερε ανάμεσα στους ορότυπους. Η λειτουργική ανοσολογική απάντηση στους ορότυπους 1 και 5 ήταν χαμηλότερου μεγέθους σε σχέση με την απάντηση έναντι όλων των υπόλοιπων οροτύπων του εμβολίου. Δεν είναι γνωστό εάν αυτή η χαμηλότερη λειτουργική ανοσολογική απάντηση έναντι των οροτύπων 1 και 5 θα έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη αποτελεσματικότητα της προστασίας έναντι της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας ή της μέσης ωτίτιδας που προκαλούν αυτοί οι ορότυποι (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τα παιδιά θα πρέπει να λαμβάνουν το δοσολογικό σχήμα Synflorix που είναι κατάλληλο για την ηλικία τους τη στιγμή έναρξης της σειράς ανοσοποίησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ανοσοκατασταλτική θεραπεία και ανοσοανεπάρκεια

Παιδιά με διαταραχές στην ανοσιακή απάντηση, είτε λόγω χρήσης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετικής ανωμαλίας, λοίμωξης από τον ιό HIV, προγεννητική έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία ή/και στον ιό HIV, ή άλλα αίτια, ενδέχεται να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό.

Δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας διατίθενται για βρέφη με λοίμωξη από HIV (ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα, σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ), βρέφη αρνητικά στον ιό HIV που γεννήθηκαν από HIV θετικές μητέρες και παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία και παιδιά με δυσλειτουργία της σπλήνας (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Δεν διατίθενται δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Synflorix για άτομα σε άλλες ειδικές ανοσοκατεσταλμένες ομάδες και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χρήση του συζευγμένου εμβολίου κατά του πνευμονιόκοκκου δεν αντικαθιστά τη χρήση των 23δύναμων πολυσακχαριδικών εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου σε παιδιά ηλικίας  $\geq 2$  ετών με παθήσεις (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, ασπληνία, λοίμωξη από HIV, χρόνιες νόσους ή εκείνα με λοιπές ανοσοκατασταλτικές παθήσεις) που τα θέτουν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διεισδυτικής νόσου λόγω του *Streptococcus pneumoniae*. Όταν συνιστάται, τα παιδιά ηλικίας  $\geq 24$  μηνών που διατρέχουν κίνδυνο και έχουν ήδη ανοσοποιηθεί με Synflorix θα πρέπει να λαμβάνουν το 23δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Το μεσοδιάστημα μεταξύ του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Synflorix) και του 23δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να δείχνουν εάν η χορήγηση του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά που είχαν ανοσοποιηθεί αρχικά με Synflorix μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απάντηση σε επόμενες δόσεις του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου ή του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου.

### Προφυλακτική χρήση αντιπυρετικών

Η προφυλακτική χορήγηση αντιπυρετικών πριν ή αμέσως μετά τη χορήγηση εμβολίων μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και την ένταση πυρετικών αντιδράσεων μετά τον εμβολιασμό. Κλινικά δεδομένα που προέκυψαν με τη χρήση παρακεταμόλης και ιβουπροφένης δείχνουν ότι η προφυλακτική χρήση παρακεταμόλης μπορεί να μειώσει το ποσοστό του πυρετού, ενώ η προφυλακτική χρήση της ιβουπροφένης έδειξε περιορισμένη επίδραση στη μείωση του ποσοστού του πυρετού. Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρακεταμόλη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική απάντηση στο Synflorix. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης, δεν είναι γνωστή.

Η χρήση προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικά συνιστάται:

- για όλα τα παιδιά που λαμβάνουν Synflorix ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολοκυτταρικό κοκκύτη λόγω του υψηλότερου ποσοστού εμπύρετων αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8).
- για παιδιά με επιληπτικές διαταραχές ή με παλαιότερο ιστορικό εμπύρετων κρίσεων.

Η αντιπυρετική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει σύμφωνα με τις τοπικές θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Χρήση με άλλα εμβόλια

Το Synflorix μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα μονοδύναμα ή συνδυασμένα εμβόλια [συμπεριλαμβανομένων των DTPa-HBV-IPV/Hib και DTPw-HBV/Hib]: εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας-τετάνου-ακυτταρικού κοκκύτη (DTPa), εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας B (HBV), αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας (IPV), εμβόλιο κατά του *Haemophilus influenzae* τύπου b (Hib), εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας-τετάνου-ολοκυτταρικού κοκκύτη (DTPw), εμβόλιο κατά της ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς (MMR), εμβόλιο κατά τη ανεμευλογιάς (V), συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C (συζευγμένο με CRM<sub>197</sub> και TT), συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδων A, C, W-135 και Y (συζευγμένο με TT), από του στόματος χορηγούμενο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας (OPV) και από του στόματος χορηγούμενο εμβόλιο κατά του ροταϊού. Διαφορετικά ενέσιμα εμβόλια θα πρέπει πάντοτε να χορηγούνται σε διαφορετικά σημεία ένεσης.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις και τα προφίλ ασφαλείας των συγχωρηγούμενων εμβολίων δεν επηρεάστηκαν, με εξαίρεση την απάντηση στον αδρανοποιημένο ιό της πολιομυελίτιδας τύπου 2, για την οποία παρατηρήθηκαν ασυνεπή αποτελέσματα ανάμεσα στις μελέτες (οροπροστασία που κυμαίνεται από 78% έως 100%). Επιπλέον, όταν το εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδων A, C, W-135 και Y (συζευγμένο με TT) συγχωρηγήθηκε με μια αναμνηστική δόση Synflorix σε παιδιά τα οποία είχαν λάβει αρχικό εμβολιασμό με 3 δόσεις Synflorix, παρατηρήθηκε χαμηλότερη μέση γεωμετρική συγκέντρωση αντισωμάτων (GMC) και μέση γεωμετρική συγκέντρωση οφωνοφαγοκυτταρικής δοκιμασίας (OPA GMT) για έναν ορότυπο του πνευμονιόκοκκου (18 C). Δεν υπήρξε επίδραση της συγχωρήγησης στους υπόλοιπους εννέα ορότυπους πνευμονιόκοκκου. Παρατηρήθηκε ενίσχυση της ανοσιακής απάντησης στο συζευγμένο Hib-TT, στα αντιγόνα διφθερίτιδας και τετάνου. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

##### Χρήση με συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Όπως και με άλλα εμβόλια, υπάρχει πιθανότητα να μην επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

##### Χρήση με προφυλακτική χορήγηση αντιπυρετικών

Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προφυλακτική χορήγηση παρακεταμόλης, που χρησιμοποιείται για να μειωθεί ο ρυθμός πιθανών πυρετικών αντιδράσεων μετά τον εμβολιασμό, μπορεί να μειώσει την ανοσολογική απόκριση στο Synflorix. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή. Βλέπε παράγραφο 4.4.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Synflorix δεν προορίζεται για χρήση από ενήλικες. Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με τη χρήση κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία και μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Synflorix βασίστηκε σε κλινικές δοκιμές οι οποίες περιελάμβαναν τη χορήγηση 63.905 δόσεων Synflorix σε 22.429 υγιή παιδιά και σε 137 πρόωρα βρέφη ως αρχικό εμβολιασμό. Επιπρόσθετα, 19.466 παιδιά και 116 πρόωρα βρέφη έλαβαν μία αναμνηστική δόση Synflorix στο δεύτερο έτος της ζωής τους.

Η ασφάλεια επίσης αξιολογήθηκε σε 435 παιδιά τα οποία δεν είχαν εμβολιαστεί στο παρελθόν ηλικίας από 2 έως 5 ετών από τα οποία 285 άτομα έλαβαν 2 δόσεις Synflorix.

Σε όλες τις δοκιμές, το Synflorix χορηγήθηκε παράλληλα με τα εμβόλια που συνιστώνται κατά την παιδική ηλικία.

Στα παιδιά οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά από τον αρχικό εμβολιασμό ήταν ερυθρότητα της θέσης ένεσης και ευερεθιστότητα που παρουσιάστηκαν μετά από κατά προσέγγιση 41% και 55% όλων των δόσεων αντίστοιχα. Μετά από τον αναμνηστικό εμβολιασμό, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επίσης άλγος στη θέση της ένεσης και ευερεθιστότητα, τα οποία παρουσιάστηκαν στο περίπου 51% και στο 53% αντίστοιχα. Η πλειονότητα αυτών των αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και δεν διήρκεσαν για μεγάλο διάστημα.

Δεν διαπιστώθηκε αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών με επακόλουθες δόσεις της σειράς του αρχικού εμβολιασμού.

Η τοπική αντιδραστικότητα μετά τον αρχικό εμβολιασμό ήταν παρόμοια στα παιδιά ηλικίας < 12 μηνών και στα παιδιά ηλικίας >12 μηνών εκτός από τον πόνο στη θέση ένεσης για τον οποίο η επίπτωση αυξήθηκε με την αυξανόμενη ηλικία: ο πόνος αναφέρθηκε από περισσότερο από 39% των παιδιών ηλικίας <12 μηνών και από περισσότερο από 58% των παιδιών ηλικίας >12 μηνών.

Μετά από τον αναμνηστικό εμβολιασμό, τα παιδιά ηλικίας > 12 μηνών είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης σε σύγκριση με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς εμβολιασμού με το Synflorix.

Μετά από εμβολιασμό catch-up σε παιδιά ηλικίας 12 έως 23 μηνών, η κνίδωση αναφέρθηκε πιο συχνά (όχι συχνές) σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης που παρατηρείται στα βρέφη κατά τη διάρκεια του αρχικού και του αναμνηστικού εμβολιασμού.

Η αντιδραστικότητα ήταν υψηλότερη σε παιδιά που εμβολιάστηκαν με ολοκυτταρικά εμβόλια κοκκύτη ταυτόχρονα. Σε μια κλινική μελέτη, παιδιά έλαβαν είτε Synflorix (N=603), είτε 7-δύναμο Prevenar (N=203) παράλληλα με εμβόλιο που περιείχε DTPw. Μετά από τη σειρά του πρώτου εμβολιασμού, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  και  $>39^{\circ}\text{C}$  αντίστοιχα στο 86,1% και στο 14,7% των παιδιών που έλαβαν Synflorix και στο 82,9% και στο 11,6% των παιδιών που εμβολιάστηκαν με 7-δύναμο Prevenar.

Σε συγκριτικές κλινικές μελέτες, η επίπτωση τοπικών και γενικευμένων ανεπιθύμητων ενεργειών εντός 4 ημερών μετά από κάθε δόση εμβολιασμού ήταν στα ίδια επίπεδα με εκείνη μετά από εμβολιασμό με 7-δύναμο Prevenar.

#### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (για όλες τις ηλικιακές ομάδες) κατηγοριοποιήθηκαν ανά συχνότητα.

Οι συχνότητες αναφέρονται ως:

Πολύ συχνές:	( $\geq 1/10$ )
Συχνές:	( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )
Όχι συχνές:	( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )
Σπάνιες:	( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )
Πολύ σπάνιες:	( $< 1/10.000$ )

Σε κάθε ομάδα συχνοτήτων οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης βαρύτητας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>Κλινικές Δοκιμές</b>		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις (όπως έκζεμα, αλλεργική δερματίτιδα, ατοπική δερματίτιδα)
	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Απώλεια της όρεξης
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ευερεθιστότητα
	Όχι συχνές	Ασυνήθιστο κλάμα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπνηλία
	Σπάνιες	Σπασμοί (συμπεριλαμβανομένων και των πυρετικών σπασμών)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Νόσος Kawasaki
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Άπνοια σε πολύ πρόωρα βρέφη ( $\leq 28$ εβδομάδες κύησης) (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Διάρροια, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα
	Σπάνιες	Κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ από το ορθό (ηλικία $< 2$ ετών), πόνος, ερυθρότητα, οίδημα της θέσης ένεσης.
	Συχνές	Πυρετός $>39^{\circ}\text{C}$ από το ορθό (ηλικία $< 2$ ετών), αντιδράσεις της θέσης ένεσης όπως σκλήρυνση της θέσης ένεσης
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης όπως αιμάτωμα της θέσης ένεσης, αιμορραγία και οζίδιο
<i>Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν επιπρόσθετα μετά από τον αναμνηστικό αρχικό εμβολιασμό και/ή μετά από εμβολιασμό catch-up:</i>		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Κεφαλαλγία (ηλικία 2 έως 5 ετών)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Ναυτία (ηλικία 2 έως 5 ετών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$ από το ορθό ηλικία (2 έως 5 ετών)
	Όχι συχνές	Πυρετός $>40^{\circ}\text{C}$ από το ορθό (ηλικία $< 2$ ετών), πυρετός $\geq 39^{\circ}\text{C}$ από το ορθό (ηλικία 2 έως 5 ετών), αντιδράσεις της θέσης ένεσης



		όπως διάχυτο οίδημα του άκρου στο οποίο χορηγήθηκε το εμβόλιο, το οποίο μερικές φορές περιλαμβάνει το παρακείμενο άκρο, κνησμός.
<b>Λεδομένα μετά την κυκλοφορία</b>		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπάνιες	Επεισόδια υποτονικότητας-μειωμένης αντιδραστικότητας

### Ειδικοί πληθυσμοί

Η ασφάλεια του Synflorix αξιολογήθηκε σε 83 HIV-θετικά (HIV+/+) βρέφη, (ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτώματα, σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ), 101 HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV-θετική μητέρα (HIV+/-) και σε 50 βρέφη με δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCD), που έλαβαν αρχικό εμβολιασμό. Από αυτά τα βρέφη, 76, 96 και 49, αντίστοιχα, έλαβαν αναμνηστική δόση. Η ασφάλεια του Synflorix αξιολογήθηκε επίσης σε 50 παιδιά με SCD που ξεκίνησαν τον εμβολιασμό σε ηλικία 7-11 μηνών, το σύνολο των οποίων έλαβαν αναμνηστικό εμβολιασμό, καθώς και σε 50 παιδιά με SCD τα οποία ξεκίνησαν εμβολιασμό σε ηλικία 12-23 μηνών. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν συγκρίσιμη αντιδραστικότητα και συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας του Synflorix μεταξύ αυτών των ομάδων υψηλού κινδύνου και των υγιών παιδιών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου, Κωδικός ATC: J07AL52

### Επιδημιολογικά δεδομένα

Οι 10 ορότυποι που περιλαμβάνονται σε αυτό το εμβόλιο αντιπροσωπεύουν τους μείζονες ορότυπους που προκαλούν τη νόσο στην Ευρώπη και καλύπτουν περίπου το 56% έως 90% της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (ΔΠΝ) σε παιδιά ηλικίας <5 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οι ορότυποι 1, 5 και 7F ευθύνονται για το 3,3% έως 24,1% της διεισδυτικής νόσου ανάλογα με τη χώρα και τη χρονική περίοδο υπό μελέτη.

Η πνευμονία από διαφορετικές αιτιολογίες είναι μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στην παιδική ηλικία παγκοσμίως. Σε προοπτικές μελέτες, ο *Streptococcus pneumoniae* εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 30-50% των περιστατικών πνευμονίας.

Η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) είναι μία συχνή παιδική νόσος με διάφορες αιτιολογίες. Τα βακτήρια μπορεί να ευθύνονται για το 60-70% των κλινικών επεισοδίων ΟΜΩ. Ο *Streptococcus pneumoniae* και ο μη τυποποιήσιμος *Haemophilus influenza* (ΝΤΗι) αποτελούν τα συχνότερα αίτια βακτηριακής ΟΜΩ παγκοσμίως.

#### Αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες και σε πραγματικές συνθήκες

Σε μια μεγάλης κλίμακας, κλινική μελέτη φάσης III / IV, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη κατά ομάδες, στη Φινλανδία (FinIP), παιδιά τυχαιοποιήθηκαν σε 4 υποομάδες σύμφωνα με τα δύο σχήματα εμβολιασμού βρεφών [βασικός εμβολιασμός 2 δόσεων (ηλικία 3, 5 μηνών) ή 3 δόσεων (ηλικία 3, 4, 5 μηνών), ακολουθούμενος από μια αναμνηστική δόση σε ηλικία 11 μηνών] για να λάβουν είτε Synflorix (τα 2/3 των ομάδων) είτε εμβόλια κατά της ηπατίτιδας στην ομάδα ελέγχου (το 1/3 των ομάδων). Στις ομάδες catch-up, τα παιδιά ηλικίας 7-11 μηνών κατά την πρώτη δόση του εμβολίου έλαβαν Synflorix ή εμβόλιο ελέγχου κατά της ηπατίτιδας Β σύμφωνα με αρχικό σχήμα εμβολιασμού 2 δόσεων, στο οποίο ακολουθούσε μία αναμνηστική δόση και τα παιδιά ηλικίας 12-18 μηνών κατά τον πρώτο εμβολιασμό έλαβαν 2 δόσεις είτε Synflorix είτε εμβολίου ελέγχου κατά της ηπατίτιδας Α. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης, από τον πρώτο εμβολιασμό, ήταν 24 έως 28 μήνες για διεισδυτική νόσο και διαγνωσμένη σε νοσοκομείο πνευμονία. Σε μια φωλιασμένη (nested) μελέτη, τα βρέφη παρακολούθηθηκαν έως περίπου την ηλικία των 21 μηνών, προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση του Synflorix στη ρινοφαρυγγική φορεία και στην οξεία μέση ωτίτιδα που αναφέρθηκε από τους γονείς και διαγνώστηκε από ιατρό.

Σε μια μεγάλης κλίμακας, φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (Κλινική Μελέτη για τη Μέση Ωτίτιδα και την Πνευμονία - COMPAS) η οποία διεξήχθη στην Αργεντινή, τον Παναμά και την Κολομβία, υγιή βρέφη ηλικίας 6 έως 16 εβδομάδων έλαβαν είτε Synflorix είτε εμβόλιο ελέγχου για την ηπατίτιδα Β σε ηλικία 2, 4 και 6 μηνών, που ακολουθήθηκε αντίστοιχα από Synflorix ή από εμβόλιο ελέγχου για την ηπατίτιδα Α σε ηλικία 15 έως 18 μηνών.

*Διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος (στην οποία συμπεριλαμβάνεται η σηψαιμία, η μηνιγγίτιδα, η βακτηριακή πνευμονία και η βακτηραιμία).*

*Αποτελεσματικότητα στην ομάδα βρεφών ηλικίας κάτω των 7 μηνών κατά την ένταξη*

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου (ΑΕ) στην πρόληψη της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια Διεισδυτικής Πνευμονιοκοκκικής Νόσου που οφείλεται στους ορότυπους του πνευμονιόκοκκου που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, αποδείχθηκε όταν το Synflorix χορηγήθηκε σε βρέφη σε εμβολιαστικό σχήμα είτε 2 +1 ή 3 +1 στη μελέτη FinIP ή σε εμβολιαστικό σχήμα 3+1 στη μελέτη COMPAS (βλέπε Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Αριθμός περιστατικών Διεισδυτικής Πνευμονιοκοκκικής Νόσου των ορότυπων του εμβολίου και αποτελεσματικότητα σε πραγματικές συνθήκες (FinIP) ή σε κλινική μελέτη (COMPAS) στα βρέφη ηλικίας κάτω των 7 μηνών κατά την ένταξη τα οποία έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του εμβολίου (σύνολο εμβολιασμένων βρεφών)**

Τύπος ΔΠΝ	FinIP					COMPAS		
	Αρ. περιστατικών ΔΠΝ			Αποτελεσματικότητα εμβολίου (ΑΕ) (95% CI)		Αρ. περιστατικών ΔΠΝ		Αποτελεσματικότητα εμβολίου (ΑΕ) (95% CI)
	Synflorix σχήμα 3+1	Synflorix σχήμα 2+1	Ομάδα ελέγχου <sup>(2)</sup>	σχήμα 3+1	σχήμα 2+1	Synflorix σχήμα 3+1	Ομάδα ελέγχου	σχήμα 3+1
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
ΔΠΝ από ορότυπους του εμβολίου <sup>(1)</sup>	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8-100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3-99,6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77,3-100)
Ορότυπος ΔΠΝ 6B	0	0	5	100% (54,9-100)	100% (54,5-100)	0	2	-
Ορότυπος ΔΠΝ 14	0	0	4	100% (39,6-100)	100% (43,3-100)	0	9	100% (49,5-100)

ΔΠΝ Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσος

ΑΕ Αποτελεσματικότητα του Εμβολίου σε πραγματικές συνθήκες (FinIP) ή σε κλινική μελέτη (COMPAS)

N Αριθμός Ατόμων ανά Ομάδα

CI Διάστημα Εμπιστοσύνης

- (1) Στη μελέτη FinIP, εκτός από τους ορότυπους 6B και 14, τα επιβεβαιωμένα με καλλιέργεια περιστατικά ΔΠΝ από τους ορότυπους του εμβολίου περιλάμβαναν και τον 7F (1 περιστατικό στην ομάδα Synflorix 2+1), 18C, 19F και 23F (1 περιστατικό σε κάθε μια από την ομάδα ελέγχου). Στη μελέτη COMPAS, στην ομάδα ελέγχου ανιχνεύθηκαν οι ορότυποι 5 (2 περιστατικά), 18C (4 περιστατικά) και 23F (1 περιστατικό), επιπρόσθετα στους ορότυπους 6B και 14.
- (2) τα 2 σύνολα των ομάδων των βρεφών συγκεντρωτικά
- (3) τιμή  $p < 0,0001$
- (4) τιμή  $p = 0,0009$
- (5) στην ομάδα ATP η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 100% (95% CI: 74,3; 100; 0 έναντι 16 περιστατικών)

Στη μελέτη FinIP, η συνολική ΑΕ έναντι επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ΔΠΝ ήταν 100% (95% CI: 85,6; 100; 0 έναντι 14 περιστατικών) για το σχήμα 3+1, 85,8% (95% CI: 49,1; 97,8; 2 έναντι 14 περιστατικών) για το σχήμα 2+1 και 93,0% (95% CI: 74,9; 98,9; 2 έναντι 14 περιστατικών) ανεξάρτητα από το αρχικό σχήμα εμβολιασμού. Στη μελέτη COMPAS ήταν 66,7% (95% CI: 21,8; 85,9; 7 έναντι 21 περιστατικών).

#### *Αποτελεσματικότητα μετά από εμβολιασμό catch-up*

Ανάμεσα στα 15.447 παιδιά στις ομάδες που έλαβαν εμβολιασμό catch-up, δεν υπήρχαν περιστατικά επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ΔΠΝ στις ομάδες του Synflorix ενώ παρατηρήθηκαν 5 περιστατικά ΔΠΝ από ορότυπους του εμβολίου στις ομάδες ελέγχου (ορότυποι 4, 6B, 7F, 14 και 19F).

#### Πνευμονία

Η αποτελεσματικότητα έναντι της πνευμονίας εκτιμήθηκε στη μελέτη COMPAS. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ξεκινώντας από 2 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση στην ομάδα ATP ήταν 23 μήνες (από 0 έως 34 μήνες) για την ενδιάμεση ανάλυση (EA) και 30 μήνες (από 0 έως 44 μήνες) για την τελική ανάλυση. Στο τέλος της ενδιάμεσης ανάλυσης ή στην περίοδο παρακολούθησης της ομάδας ATP μετά το τέλος της μελέτης, η μέση ηλικία ήταν 29 μήνες (από 4 έως 41 μήνες) και 36 μήνες (από

4 έως 50 μήνες), αντιστοίχως. Το ποσοστό των ατόμων που έλαβαν την αναμνηστική δόση στην ομάδα ATP ήταν 92,3% και στις δύο αναλύσεις.

Η αποτελεσματικότητα του Synflorix έναντι των πρώτων επεισοδίων πιθανών βακτηριακών Πνευμονιών Κοινότητας (Community Acquired Pneumonia - CAP) που παρουσιάστηκαν από 2 εβδομάδες και μετά τη χορήγηση της 3<sup>ης</sup> δόσης αποδείχθηκε στην ομάδα ATP ( $P \leq 0,002$ ) κατά την ενδιάμεση ανάλυση (ανάλυση πυροδοτούμενη με βάση τον αριθμό των συλλεχθέντων περιστατικών; πρωτεύον τελικό σημείο).

Η πιθανή βακτηριακή Πνευμονία Κοινότητας (B-CAP) ορίζεται ως ακτινολογικά επιβεβαιωμένα περιστατικά CAP είτε με παρουσία κυψελιδικής πύκνωσης/υπεζωκοτικής συλλογής στην ακτινογραφία θώρακος, ή με μη κυψελιδικά διηθήματα αλλά με τιμές C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της B-CAP η οποία παρατηρήθηκε κατά την ενδιάμεση ανάλυση παρουσιάζεται κατωτέρω (πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Αριθμοί και ποσοστά των ατόμων στα οποία τα πρώτα επεισόδια της B-CAP παρουσιάστηκαν από 2 εβδομάδες και μετά τη χορήγηση της 3<sup>ης</sup> δόσης του Synflorix ή του εμβολίου ελέγχου και αποτελεσματικότητα του εμβολίου (ομάδα ATP)**

Synflorix N=10,295		Εμβόλιο ελέγχου N=10,201		Αποτελεσματικότητα εμβολίου
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N αριθμός ατόμων ανά ομάδα

n/% αριθμός/ποσοστό ατόμων τα οποία ανέφεραν πρώτο επεισόδιο B-CAP οποιαδήποτε χρονική στιγμή από 2 εβδομάδες και μετά τη χορήγηση της 3<sup>ης</sup> δόσης

CI Διάστημα Εμπιστοσύνης

Κατά την ενδιάμεση ανάλυση (στην ομάδα ATP), η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι των πρώτων επεισοδίων CAP με κυψελιδική πύκνωση ή υπεζωκοτική συλλογή (C-CAP, ορισμός του Π.Ο.Υ.) ήταν 25,7% (95% CI: 8,4; 39,6) και έναντι των πρώτων επεισοδίων κλινικά ύποπτης CAP τα οποία είχαν παραπεμφθεί για ακτινογραφία ήταν 6,7% (95% CI: 0,7; 12,3).

Κατά την ανάλυση στο τέλος της μελέτης (ομάδα ATP), η αποτελεσματικότητα του εμβολίου (πρώτα επεισόδια) έναντι B-CAP ήταν 18,2% (95% CI: 4,1; 30,3), έναντι C-CAP 22,4% (95% CI: 5,7; 36,1) και έναντι κλινικά ύποπτης CAP η οποία παραπέμφθηκε για ακτινογραφία ήταν 7,3% (95% CI: 1,6; 12,6). Η αποτελεσματικότητα ήταν 100% (95% CI: 41,9; 100) έναντι βακτηριακής πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας ή εμπύηματος που οφειλόταν σε ορότυπους του εμβολίου. Η προστασία έναντι B-CAP πριν από την αναμνηστική δόση και κατά την αναμνηστική δόση ή μετά ήταν 13,6% (95% CI: -11,3; 33,0) και 21,7% (95% CI: 3,4; 36,5) αντίστοιχα. Για τη C-CAP ήταν 15,1% (95% CI: -15,5; 37,6) και 26,3% (95% CI: 4,4; 43,2) αντίστοιχα.

Η μείωση της B-CAP και της C-CAP ήταν μεγαλύτερη σε παιδιά <36 μηνών (αποτελεσματικότητα εμβολίου 20,6% (95% CI: 6,5; 32,6) και 24,2% (95% CI: 7,4; 38,0), αντίστοιχα). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του εμβολίου στα παιδιά > 36 μηνών υποδηλώνουν εξασθένηση της προστασίας. Η διάρκεια της προστασίας έναντι της B-CAP και της C-CAP πέραν της ηλικίας των 36 μηνών δεν έχει προσδιοριστεί.

Τα αποτελέσματα της μελέτης COMPAS, η οποία διεξήχθη στη Λατινική Αμερική, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των πιθανών διαφοροποιήσεων στην επιδημιολογία της πνευμονίας στις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές.

Στη μελέτη FinIP, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ως προς τη μείωση των διαγνωσμένων σε νοσοκομείο περιστατικών πνευμονίας (προσδιορίζονται με βάση τους κωδικούς ICD 10 για την πνευμονία) ήταν 26,7% (95% CI: 4,9; 43,5) στο σχήμα εμβολιασμού 3+1 και 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) στο σχήμα εμβολιασμού 2+1. Για τον εμβολιασμό catch-up, η αποτελεσματικότητα του

εμβολίου ήταν 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) στην ομάδα των 7-11 μηνών και 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) στην ομάδα των 12-18 μηνών.

### Οξεία Μέση Ωτίτιδα (ΟΜΩ)

Πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες αποτελεσματικότητας, η COMPAS και η POET (Μελέτη Αποτελεσματικότητας στην Πνευμονιοκοκκική Μέση Ωτίτιδα), με συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια που περιείχαν πρωτεΐνη D: Synflorix και ένα ερευνητικό 11-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (που επιπρόσθετα περιείχε τον ορότυπο 3), αντίστοιχα.

Στη μελέτη COMPAS, 7.214 άτομα [συνολική ομάδα εμβολιασμένων (TVC)] συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας για την οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ), εκ των οποίων 5.989 συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ATP (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της ΟΜΩ<sup>(1)</sup> στη μελέτη COMPAS**

Τύπος ή αίτιο της ΟΜΩ	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου (95% CI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Κλινική ΟΜΩ	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Οποιοσδήποτε πνευμονιοκοκκικός ορότυπος	56,1% (13,4; 77,8)
10 ορότυποι του πνευμονιοκοκκικού εμβολίου	67,1% (17,0; 86,9)
Μη τυποποιήσιμος <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

CI Διάστημα εμπιστοσύνης

(1) Πρώτο επεισόδιο

(2) Περίοδος παρακολούθησης για μέγιστο διάστημα 40 μηνών από 2 εβδομάδες και μετά την τρίτη δόση του αρχικού εμβολιαστικού σχήματος

(3) Μη στατιστικά σημαντικό βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων (μονόπλευρο  $p=0,032$ ). Ωστόσο, στην ομάδα TVC, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι του πρώτου επεισοδίου κλινικής ΟΜΩ ήταν 19% (95% CI: 4,4-31,4).

(4) Μη στατιστικά σημαντικό.

Σε μία άλλη μεγάλη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (POET) που πραγματοποιήθηκε στη Δημοκρατία της Τσεχίας και στη Σλοβακία, 4.907 βρέφη (ομάδα ATP) έλαβαν είτε ένα 11- δύναμο ερευνητικό εμβόλιο (11Pn-PD) που περιείχε τους 10 ορότυπους του Synflorix (μαζί με τον ορότυπο 3 για τον οποίο δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα) ή ένα εμβόλιο ελέγχου (εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α) σύμφωνα με ένα σχήμα εμβολιασμού στους 3, 4, 5 και στους 12-15 μήνες.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου 11Pn-PD έναντι της πρώτης εμφάνισης επεισοδίου ΟΜΩ οροτύπου του εμβολίου ήταν 52,6% (95% CI: 35,0; 65,5). Ειδική για τον ορότυπο αποτελεσματικότητα έναντι του πρώτου επεισοδίου ΟΜΩ καταδείχθηκε για τους ορότυπους 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) και 23F (70,8%, 95% CI: 20,8; 89,2). Για άλλους ορότυπους του εμβολίου, ο αριθμός των περιστατικών ΟΜΩ που αναφέρθηκαν κατά τη μελέτη, ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα. Η αποτελεσματικότητα έναντι κάθε επεισοδίου ΟΜΩ λόγω οποιουδήποτε πνευμονιοκοκκικού ορότυπου ήταν 51,5% (95% CI: 36,8; 62,9). Η αποτελεσματικότητα έναντι οποιουδήποτε επεισοδίου NTHi ΟΜΩ ήταν 35,3% (95% CI: 1,8-57,4). Η εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι οποιωνδήποτε κλινικών επεισοδίων μέσης ωτίτιδας ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ήταν 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Με βάση την ανοσολογική συσχέτιση της λειτουργικής ανταπόκρισης στο εμβόλιο (OPA) του Synflorix με το 11- δύναμο σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε στην POET, αναμένεται ότι το Synflorix παρέχει παρόμοια προστατευτική αποτελεσματικότητα κατά της πνευμονιοκοκκικής ΟΜΩ.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης της ΟΜΩ οφειλόμενη σε άλλα βακτηριακά παθογόνα ή σε ορότυπους που δεν περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο/ορότυπους που δεν σχετίζονται με το εμβόλιο, τόσο στη μελέτη COMPAS (βάσει των λίγων περιστατικών που αναφέρθηκαν) όσο και στη μελέτη ΡΟΕΤ.

Η αποτελεσματικότητα έναντι της διαγνωσμένης από ιατρό ΟΜΩ που αναφέρθηκε από τους γονείς μελετήθηκε στη φωλιασμένη (nested) μελέτη εντός της μελέτης FinIP. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) για το σχήμα 3+1 και 7,4% (95% CI -2,8; 16,6) για το σχήμα 2+1 για αυτό το καταληκτικό σημείο ΟΜΩ στην ομάδα των βρεφών που εμβολιάστηκαν.

#### Επίπτωση στη ρινοφαρυγγική φορεία

Η επίδραση του Synflorix στη ρινοφαρυγγική φορεία μελετήθηκε σε 2 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες, με χρήση μη δραστικού μάρτυρα: στη φωλιασμένη (nested) μελέτη FinIP στη Φινλανδία (5.023 συμμετέχοντες) και στη μελέτη COMPAS (1.700 συμμετέχοντες).

Τόσο στη μελέτη COMPAS όσο και στη φωλιασμένη Φινλανδική μελέτη, το Synflorix μείωσε σημαντικά τη φορεία των ορότυπων του εμβολίου, ενώ παρατηρήθηκε εμφανής αύξηση των ορότυπων που δεν περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο (εξαιρουμένων των ορότυπων που σχετίζονται με το εμβόλιο) μετά την αναμνηστική δόση. Τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά σε όλες τις αναλύσεις της μελέτης COMPAS. Παρόλα αυτά, τα δύο παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό οδήγησαν σε μια τάση μείωσης της συνολικής πνευμονιοκοκκικής φορείας.

Και στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μεμονωμένων ορότυπων 6B και 19F. Στη φωλιασμένη Φινλανδική μελέτη, παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση των μεμονωμένων ορότυπων 14, 23F και, στο σχήμα εμβολιασμού 3 δόσεων, για τον ορότυπο διασταυρούμενης αντιδραστικότητας 19A.

Σε μία κλινική μελέτη η πνευμονιοκοκκική ρινοφαρυγγική φορεία (NPC) αξιολογήθηκε σε HIV-θετικά βρέφη (N = 83) και σε HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV-θετική μητέρα (N = 101) και συγκρίθηκε με HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV-αρνητική μητέρα (N=100). Η έκθεση στον HIV ή η λοίμωξη από HIV δεν φάνηκε να μεταβάλλει την επίδραση του Synflorix στην πνευμονιοκοκκική φορεία έως την ηλικία των 24-27 μηνών, δηλαδή έως 15 μήνες μετά τον αναμνηστικό εμβολιασμό.

#### Αποτελεσματικότητα κατά την παρακολούθηση μετά από την κυκλοφορία

Στη Βραζιλία, το Synflorix εντάχθηκε στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού (NIP) χρησιμοποιώντας δοσολογικό σχήμα 3+1 σε βρέφη (ηλικίας 2, 4, 6 μηνών και μία αναμνηστική δόση στους 12 μήνες) με μία εκστρατεία catch-up σε παιδιά ηλικίας έως 2 ετών. Με βάση περίοδο παρακολούθησης σχεδόν 3 ετών μετά την εισαγωγή του Synflorix, σε μία αντίστοιχη μελέτη ελέγχου περιστατικών αναφέρθηκε σημαντική μείωση της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ή PCR ΔΠΝ από οποιοδήποτε ορότυπο του εμβολίου και της ΔΠΝ από τους επιμέρους ορότυπους 6B, 14 και 19A.

#### **Πίνακας 4: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας του Synflorix για την ΔΠΝ στη Βραζιλία**

<b>Τύποι της ΔΠΝ<sup>(1)</sup></b>	<b>Προσαρμοσμένη Αποτελεσματικότητα<sup>(2)</sup> % (95% CI)</b>
ΔΠΝ από οποιοδήποτε ορότυπο του εμβολίου <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9; 92,3)
- Διηθητική πνευμονία ή βακτηριαμία	81,3% (46,9; 93,4)
- Μηνιγγίτιδα	87,7% (61,4; 96,1)

ΔΠΝ από επιμέρους ορότυπους <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) ΔΠΝ επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια ή PCR

(2) Η προσαρμοσμένη αποτελεσματικότητα αντιπροσωπεύει το ποσοστό μείωσης της ΔΠΝ στην ομάδα που εμβολιάστηκε με Synflorix σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμβολιάστηκε, με έλεγχο ως προς τους παράγοντες σύγχυσης.

(3) Στην ανάλυση συνέβαλαν τα επιβεβαιωμένα με καλλιέργεια ή PCR περιστατικά για τους ορότυπους 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F και 23F.

(4) Επιμέρους ορότυποι για τους οποίους επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα στην ανάλυση αποτελεσματικότητας με έλεγχο ως προς τους παράγοντες σύγχυσης (δεν διεξήχθη προσαρμογή για πολλαπλότητα).

Στη Φινλανδία, το Synflorix εντάχθηκε στο NIP με δοσολογικό σχήμα 2+1 σε βρέφη (ηλικίας 3, 5 μηνών και μία αναμνηστική δόση στους 12 μήνες) χωρίς εκστρατεία catch-up. Η σύγκριση πριν και μετά το NIP υποδηλώνει σημαντική μείωση της επίπτωσης οποιασδήποτε, επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ΔΠΝ, της ΔΠΝ από οποιοδήποτε ορότυπο του εμβολίου και της ΔΠΝ από τον ορότυπο 19A.

**Πίνακας 5: Ποσοστά ΔΠΝ και τα αντίστοιχα ποσοστά μείωσης στη Φινλανδία**

ΔΠΝ	Επίπτωση ανά 100.000 άτομα-έτη		Σχετική μείωση του ποσοστού <sup>(1)</sup> % (95% CI)
	Πριν από το NIP	Μετά από το NIP	
Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια	62,9	12,9	80% (72; 85)
Οποιοσδήποτε ορότυπος του εμβολίου <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86; 95)
Ορότυπος 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) Η σχετική μείωση του ποσοστού υποδεικνύει πόσο μειώθηκε η επίπτωση της ΔΠΝ σε παιδιά ηλικίας ≤5 ετών στην ομάδα του Synflorix (παρακολούθηση για 3 έτη μετά την έναρξη του NIP) έναντι αντίστοιχων ως προς την ηλικία και την εποχή ιστορικών ομάδων που δεν εμβολιάστηκαν (κάθε μία παρακολούθηθηκε για περιόδους 3 ετών πριν από την εισαγωγή του Synflorix στο NIP).

(2) Στην ανάλυση συνέβαλαν τα επιβεβαιωμένα με καλλιέργεια περιστατικά για τους ορότυπους 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F και 23F.

Στο Κεμπέκ του Καναδά, το Synflorix εντάχθηκε στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού βρεφών (2 αρχικές δόσεις σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών και μία αναμνηστική δόση στους 12 μήνες) μετά από 4,5 χρόνια χρήσης του 7-δύναμου Prevenar. Με βάση 1.5 χρόνο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του Synflorix, με πάνω από 90% κάλυψη στις ηλικίες που μπορούσαν να λάβουν το εμβόλιο, παρατηρήθηκε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της ΔΠΝ από ορότυπους του εμβολίου (σε μεγάλο βαθμό λόγω της μεταβολής στη νόσο από τον ορότυπο 7F) χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ΔΠΝ από ορότυπους που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης της ΔΠΝ ήταν 35/100.000 άτομα-έτη στις ομάδες που εκτέθηκαν στο Synflorix και 64/100.000 άτομα-έτη σε όσα άτομα εκτέθηκαν στο 7-δύναμο Prevenar, το οποίο αντιπροσωπεύει μια στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p = 0,03$ ). Δεν υπάρχει άμεση σχέση αιτίας και αποτελέσματος η οποία να μπορεί να εξαχθεί από μελέτες παρατήρησης αυτού του τύπου.

#### Ανοσολογικά δεδομένα

##### Ανοσολογική μη κατωτερότητα σε σχέση με το 7-δύναμο Prevenar

Η αξιολόγηση της πιθανής αποτελεσματικότητας έναντι της ΔΠΝ πριν την έγκριση βασίστηκε σε σύγκριση των ανοσολογικών απαντήσεων στους επτά ορότυπους που είναι κοινοί στο Synflorix και σε ένα άλλο πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο για το οποίο η προστατευτική αποτελεσματικότητα έχει αξιολογηθεί στο παρελθόν (δηλ. το 7-δύναμο Prevenar), όπως συστήθηκε από τον ΠΟΥ. Μετρήθηκαν επίσης οι ανοσολογικές απαντήσεις στους τρεις επιπλέον ορότυπους του Synflorix.

Σε μια συγκριτική μελέτη με το 7-δύναμο Prevenar, η μη κατωτερότητα της ανοσολογικής απάντησης του Synflorix που μετρήθηκε με ELISA καταδείχθηκε για όλους τους ορότυπους, με εξαίρεση τους ορότυπους 6B και 23F (ανώτατο όριο του 96,5% CI γύρω από τη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες >10%) (Πίνακας 6). Για τους ορότυπους 6B και 23F αντίστοιχα, το 65,9% και το 81,4% των βρεφών που εμβολιάστηκαν στους 2, 3 και 4 μήνες πέτυχαν το όριο των αντισωμάτων (δηλ. 0,20 µg/ml) ένα μήνα μετά από την τρίτη δόση Synflorix έναντι του 79,0% και του 94,1% αντίστοιχα μετά από τρεις δόσεις 7-δύναμου Prevenar. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών δεν είναι σαφής, καθώς σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κατά ομάδες κλινική μελέτη παρατηρήθηκε ότι το Synflorix ήταν αποτελεσματικό έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου που προκλήθηκε από τον ορότυπο 6B (βλέπε Πίνακα 1).

Το ποσοστό των ατόμων που εμβολιάστηκαν και έφθασαν στο όριο για τους τρεις πρόσθετους ορότυπους στο Synflorix (1, 5 και 7F) ήταν αντίστοιχα 97,3%, 99,0% και 99,5% και ήταν τουλάχιστον εξίσου καλό με την αθροιστική ανταπόκριση στο 7-δύναμο Prevenar κατά των 7 κοινών ορότυπων (95,8%).

**Πίνακας 6: Συγκριτική ανάλυση ανάμεσα στο 7-δύναμο Prevenar και στο Synflorix του ποσοστού των ατόμων με συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,20$  µg/ml ένα μήνα μετά τη δόση 3**

Αντίσωμα	Synflorix		7-δύναμο Prevenar		Διαφορά σε % $\geq 0,20$ µg/ml (7-δύναμο Prevenar μείον Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Αντι-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Αντι-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Αντι-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Αντι-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Αντι-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Αντι-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Αντι-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Οι γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (GMC) των αντισωμάτων που επήγαγε το Synflorix μετά από το βασικό εμβολιασμό έναντι των επτά κοινών οροτύπων ήταν χαμηλότερες από εκείνες που επήγαγε το 7-δύναμο Prevenar. Οι GMC πριν από την αναμνηστική δόση (8 έως 12 μήνες μετά από την τελευταία δόση του βασικού εμβολιασμού) ήταν γενικά παρόμοιες και για τα δύο εμβόλια. Μετά την αναμνηστική δόση, οι GMC που επήγαγε το Synflorix ήταν χαμηλότερες για τους περισσότερους ορότυπους που είναι κοινοί με το 7-δύναμο Prevenar.

Στην ίδια μελέτη, αποδείχθηκε ότι το Synflorix επάγει λειτουργικά αντισώματα έναντι όλων των οροτύπων του εμβολίου. Για καθέναν από τους επτά κοινούς ορότυπους, το 87,7% έως 100% των ατόμων που εμβολιάστηκαν με Synflorix και το 92,1% έως 100% των ατόμων που εμβολιάστηκαν με 7-δύναμο Prevenar πέτυχαν τίτλο OPA  $\geq 8$  ένα μήνα μετά την τρίτη δόση. Η διαφορά ανάμεσα στα δύο εμβόλια ως προς το ποσοστό των ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 8$  ήταν <5% για όλους τους κοινούς ορότυπους, συμπεριλαμβανομένου του 6B και του 23F. Οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι (GMT) των αντισωμάτων OPA μετά το βασικό εμβολιασμό και την αναμνηστική δόση που επήγαγε το Synflorix ήταν χαμηλότεροι από εκείνους που επήγαγε το 7-δύναμο Prevenar για τους επτά κοινούς ορότυπους με εξαίρεση τον ορότυπο 19F.



Για τους ορότυπους 1, 5 και 7F, τα ποσοστά των ατόμων που εμβολιάστηκαν με Synflorix και πέτυχαν τίτλο OPA  $\geq 8$  ήταν αντίστοιχα 65,7%, 90,9% και 99,6% μετά από το βασικό εμβολιασμό και 91,0%, 96,3% και 100% μετά από την αναμνηστική δόση. Η απάντηση OPA για τους ορότυπους 1 και 5 ήταν χαμηλότερης τάξης από την ανταπόκριση για καθέναν από τους άλλους ορότυπους. Οι επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων για την προστατευτική αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστές. Η απάντηση στον ορότυπο 7F ήταν στο ίδιο εύρος όπως για τους επτά ορότυπους που είναι κοινοί ανάμεσα στα δύο εμβόλια.

Έχει επίσης καταδειχθεί ότι το Synflorix επάγει ανοσολογική αντίδραση στον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A με το 48,8% (95% CI: 42,9; 54,7) των εμβολίων να επιτυγχάνουν τίτλο OPA  $\geq 8$  ένα μήνα μετά την αναμνηστική δόση.

Η χορήγηση μιας τέταρτης δόσης (αναμνηστική δόση) στο δεύτερο έτος της ζωής επήγαγε αναμνηστική απάντηση αντισωμάτων σύμφωνα με μέτρηση με ELISA και OPA για τους ορότυπους του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A, γεγονός που καταδεικνύει την επαγωγή ανοσολογικής μνήμης μετά από τις τρεις δόσεις του βασικού εμβολιασμού.

### Πρόσθετα δεδομένα ανοσογονικότητας

#### Βρέφη ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 6 μηνών

##### *Σχήμα αρχικής ανοσοποίησης 3 δόσεων*

Σε κλινικές μελέτες η ανοσογονικότητα του Synflorix αξιολογήθηκε μετά από ένα σχήμα αρχικού εμβολιασμού 3 δόσεων (6.941 άτομα) σύμφωνα με διαφορετικά προγράμματα (συμπεριλαμβάνονται 6-10-14 εβδομάδες, 2-3-4, 3-4-5 ή 2-4-6 μήνες ζωής) και μετά από μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση (5.645 άτομα) που χορηγήθηκε τουλάχιστον 6 μήνες μετά από την τελευταία δόση αρχικού σχήματος εμβολιασμού και από την ηλικία των 9 μηνών και μετά. Γενικώς, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμες ανταποκρίσεις στο εμβόλιο για τα διαφορετικά σχήματα, παρά τις κάπως υψηλότερες ανοσολογικές απαντήσεις που παρατηρήθηκαν για το σχήμα 2-4-6 μήνες.

##### *Σχήμα αρχικής ανοσοποίησης 2 δόσεων*

Σε κλινικές μελέτες η ανοσογονικότητα του Synflorix αξιολογήθηκε μετά από σχήμα αρχικού εμβολιασμού 2 δόσεων (470 άτομα) σύμφωνα με διαφορετικά προγράμματα (συμπεριλαμβάνονται 6-14 εβδομάδες, 2-4 ή 3-5 μήνες ηλικίας) και μετά από μία τρίτη (αναμνηστική) δόση (470 άτομα) η οποία χορηγήθηκε τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση αρχικού σχήματος εμβολιασμού και από τη ηλικία των 9 μηνών και μετά.

Η ανοσογονικότητα του Synflorix αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη σε άτομα που έλαβαν αρχικό εμβολιασμό 2 ή 3 δόσεων σε τέσσερις Ευρωπαϊκές χώρες. Παρά το ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στα ποσοστά των ατόμων με συγκέντρωση αντισωμάτων  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), τα ποσοστά των ατόμων για τους ορότυπους 6B και 23F ήταν χαμηλότερα από ότι εκείνα για τους υπόλοιπους άλλους ορότυπους του εμβολίου (Πίνακας 7 και Πίνακας 8). Το ποσοστό των ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 8$  σε άτομα που έλαβαν 2 δόσεις αρχικής ανοσοποίησης σε σύγκριση με άτομα τα οποία έλαβαν 3 δόσεις αρχικής ανοσοποίησης, ήταν χαμηλότερα για τους ορότυπους 6B, 18C και 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% αντίστοιχα για το σχήμα 2 δόσεων και 88,9%, 96,2%, 97,7% αντίστοιχα για το σχήμα των 3 δόσεων). Συνολικά, η διατήρηση της ανοσιακής απάντησης μέχρι την αναμνηστική δόση σε ηλικία 11 μηνών ήταν χαμηλότερη στα άτομα τα οποία έλαβαν αρχικό σχήμα 2 δόσεων. Και στα δύο σχήματα, παρατηρήθηκε ανταπόκριση στην αναμνηστική δόση ενδεικτική αρχικής ανοσοποίησης για κάθε ορότυπο του εμβολίου (Πίνακας 7 και Πίνακας 8). Μετά την αναμνηστική δόση παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 8$  στο σχήμα 2 δόσεων για τους ορότυπους 5 (87,2% έναντι 97,5% για τα άτομα τα οποία έλαβαν 3 δόσεις αρχικής ανοσοποίησης) και 6B (81,1% έναντι 90,3%), όλες οι άλλες απαντήσεις ήταν συγκρίσιμες.

**Πίνακας 7: Ποσοστό των ατόμων που έλαβαν 2 δόσεις αρχικής ανοσοποίησης με συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά το βασικό εμβολιασμό και ένα μήνα μετά την αναμνηστική δόση**

Αντίσωμα	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Μετά το βασικό εμβολιασμό			Μετά την αναμνηστική δόση		
	%	95% CI		%	95% CI	
Αντί-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Αντί -4	98,0	94,4	99,6	10,	97,6	100
Αντί -5	96,1	91,6	98,5	10,	97,6	100
Αντί -6B	55,7	47,3	63,8	88.,	82,4	93,0
Αντί -7F	96,7	92,5	98,9	10,	97,7	100
Αντί -9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Αντί -14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Αντί-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Αντί -19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Αντί -23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Πίνακας 8: Ποσοστό των ατόμων που έλαβαν 3 δόσεις αρχικής ανοσοποίησης με συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά το βασικό εμβολιασμό και ένα μήνα μετά την αναμνηστική δόση**

Αντίσωμα	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Μετά το βασικό εμβολιασμό			Μετά την αναμνηστική δόση		
	%	95% CI		%	95% CI	
Αντί -1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Αντί -4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Αντί -5	100	97,6	100	100	97,5	100
Αντί -6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Αντί -7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Αντί -9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Αντί -14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Αντί-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Αντί -19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Αντί-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Για τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A, παρατηρήθηκαν παρόμοιες γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις (GMC) αντισωμάτων (ELISA) μετά την αρχική και την αναμνηστική δόση για το σχήμα των 2 δόσεων (0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,12; 0,17) και 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,58; 0,92)) και το σχήμα των 3 δόσεων (0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,16; 0,24) και 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,69; 1,11)). Το ποσοστό των συμμετεχόντων με τίτλους OPA  $\geq 8$  και γεωμετρικούς μέσους τίτλους (GMT) που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική και την αναμνηστική δόση ήταν χαμηλότερο στο σχήμα των 2 δόσεων σε σύγκριση με το σχήμα των 3 δόσεων. Και στα δύο δοσολογικά σχήματα, παρατηρήθηκε ανταπόκριση στην αναμνηστική δόση που υποδηλώνει ανοσολογική ανταπόκριση.

Η κλινική σημασία των χαμηλότερων, μετά το αρχικό σχήμα και την αναμνηστική δόση, ανοσιακών απαντήσεων που παρατηρήθηκαν μετά το σχήμα της αρχικής ανοσοποίησης των 2 δόσεων δεν είναι γνωστές.

Μία κλινική μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Αφρική αξιολόγησε την ανοσογονικότητα του Synflorix μετά από 3 δόσεις (στην ηλικία των 6-10-14 εβδομάδων) ή 2 δόσεις (στην ηλικία των 6-14 εβδομάδων) αρχικού εμβολιασμού ακολουθούμενου από μία αναμνηστική δόση στην ηλικία των 9-10 μηνών. Μετά τον αρχικό εμβολιασμό, για τους ορότυπους του εμβολίου τα ποσοστά των ατόμων που έφτασαν το όριο των προστατευτικών αντισωμάτων και με τίτλους OPA  $\geq 8$  ήταν παρόμοια μετά τις 2 δόσεις και τις 3 δόσεις εκτός από χαμηλότερο ποσοστό OPA για τον ορότυπο 14. Οι GMC αντισωμάτων και οι OPA GMT ήταν χαμηλότεροι μετά από 2 δόσεις για τους περισσότερους ορότυπους του εμβολίου.

Για τη διασταυρούμενη αντίδραση του ορότυπου 19A, μετά τον αρχικό εμβολιασμό και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά ατόμων που έφτασαν το όριο των προστατευτικών αντισωμάτων (και τίτλους OPA  $\geq$  8) και παρόμοιες GMC αντισωμάτων και OPA GMT. Συνολικά, η προ-αναμνηστική διατήρηση ανοσοαποκρίσεων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των 2 δόσεων συγκριτικά με την ομάδα των 3 δόσεων για τους περισσότερους ορότυπους του εμβολίου και ήταν παρόμοια για τον ορότυπο 19A.

#### *Αναμνηστική δόση στην ηλικία των 9-10 μηνών*

Στη μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Αφρική, η αναμνηστική δόση που χορηγήθηκε στην ηλικία των 9-10 μηνών προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις στις GMC αντισωμάτων και OPA GMT για κάθε ορότυπο του εμβολίου και τον ορότυπο 19A σε αμφότερες τις ομάδες αρχικής ανοσοποίησης των 2 και 3 δόσεων που υποδηλώνει αρχική ανοσοποίηση.

#### *Αναμνηστική δόση στην ηλικία των 9-12 μηνών έναντι των 15-18 μηνών*

Μια κλινική μελέτη που διεξήχθη στην Ινδία αξιολογώντας μία αναμνηστική δόση χορηγούμενη στην ηλικία των 9-12 ή 15-18 μηνών σε 66 και 71 παιδιά, αντίστοιχα, μετά από τον αρχικό εμβολιασμό στην ηλικία των 6, 10 και 14 εβδομάδων, δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων σε όρους GMC αντισωμάτων. Υψηλότεροι OPA GMT στην ομάδα που έκανε αναμνηστική δόση στην ηλικία των 15-18 μηνών παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από τους ορότυπους του εμβολίου και τον ορότυπο 19A. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

#### *Ανοσολογική μνήμη*

Κατά την περίοδο παρακολούθησης της ευρωπαϊκής μελέτης στην οποία διεξήχθη αξιολόγηση των αρχικών σχημάτων εμβολιασμού των 2 και 3 δόσεων, διατήρηση των αντισωμάτων στην ηλικία των 36-46 μηνών αποδείχτηκε σε άτομα τα οποία είχαν λάβει αρχικό σχήμα 2 δόσεων ακολουθούμενο από αναμνηστική δόση με τουλάχιστον το 83,7% των ατόμων να παραμένουν οροθετικοί για τους ορότυπους του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A. Σε άτομα τα οποία είχαν λάβει αρχικό σχήμα 3 δόσεων ακολουθούμενο από αναμνηστική δόση, τουλάχιστον το 96,5% παρέμειναν οροθετικοί για τους ορότυπους του εμβολίου και το 86,4% για τον ορότυπο 19A. Μετά από τη χορήγηση μεμονωμένης δόση Synflorix κατά το 4 έτος ζωής ως δόση πρόκλησης, η πολλαπλάσια αύξηση των γεωμετρικών μέσων συγκεντρώσεων (GMC) των αντισωμάτων σε δοκιμασία ELISA και των γεωμετρικών μέσων τίτλων (GMT) OPA πριν και μετά τον εμβολιασμό ήταν παρόμοια με εκείνη στα άτομα που είχαν λάβει αρχικό σχήμα 2 δόσεων συγκριτικά με τα άτομα τα οποία είχαν λάβει αρχικό σχήμα 3 δόσεων. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενδεικτικά της ανοσιακής μνήμης στα άτομα που είχαν λάβει το σχήμα της αρχικής ανοσοποίησης για όλους τους ορότυπους του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A.

#### *Νήπια και παιδιά ηλικίας $\geq$ 7 μηνών τα οποία δεν είχαν εμβολιαστεί*

Οι ανοσιακές απαντήσεις που προκαλούνται από το Synflorix σε μεγαλύτερα παιδιά τα οποία δεν είχαν εμβολιαστεί αξιολογήθηκαν σε τρεις κλινικές μελέτες.

Η πρώτη κλινική μελέτη αξιολόγησε τις ανοσιακές απαντήσεις για τους ορότυπους του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A σε παιδιά ηλικίας 7-11 μηνών, 12-23 μηνών και 2 έως 5 ετών:

- Παιδιά ηλικίας 7-11 μηνών, έλαβαν 2 αρχικές δόσεις κι έπειτα μια αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος ζωής. Οι ανοσολογικές απαντήσεις μετά από την αναμνηστική δόση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά από την αναμνηστική δόση σε βρέφη που είχαν λάβει αρχικό εμβολιασμό με 3 δόσεις σε ηλικία κάτω των 6 μηνών.
- Σε παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών, οι ανοσολογικές απαντήσεις που παρουσιάστηκαν μετά από δύο δόσεις ήταν συγκρίσιμες με τις απαντήσεις που παρουσιάστηκαν μετά από τρεις δόσεις σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών, με εξαίρεση τους ορότυπους 18C και 19F του εμβολίου

καθώς επίσης και τον ορότυπο 19A για τους οποίους οι απαντήσεις ήταν υψηλότερες στα παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών.

- Σε παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών που έλαβαν 1 δόση, οι μέσες γεωμετρικές συγκεντρώσεις αντισωμάτων με ELISA ήταν παρόμοιες για 6 από τους ορότυπους του εμβολίου καθώς και για τον ορότυπο 19A με αυτές που επιτεύχθηκαν μετά από σχήμα εμβολιασμού 3 δόσεων σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών ενώ ήταν χαμηλότερες για 4 ορότυπους του εμβολίου (ορότυποι 1, 5, 14 και 23F). Οι μέσες γεωμετρικές συγκεντρώσεις OPA ήταν παρόμοιες ή υψηλότερες μετά από σχήμα εμβολιασμού σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών μιας δόσης από ότι 3 δόσεων, εκτός από τον ορότυπο 5.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη, μια εφάπαξ δόση που χορηγήθηκε τέσσερις μήνες μετά από δύο δόσεις catch-up σε παιδιά ηλικίας 12-20 μηνών επέγαγε μία σημαντική αύξηση των GMC στην ELISA και των GMT σε OPA (κατά τη σύγκριση των ανταποκρίσεων πριν και μετά την τελευταία δόση), υποδεικνύοντας ότι δύο δόσεις catch-up παρέχουν επαρκή ανοσοποίηση.

Η τρίτη κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση 2 δόσεων με μεσοδιάστημα 2 μηνών ξεκινώντας στην ηλικία των 34-36 μηνών κατέληξε σε υψηλότερες μέσες γεωμετρικές συγκεντρώσεις ELISA και μέσες γεωμετρικές συγκεντρώσεις OPA από αυτές που παρατηρήθηκαν ένα μήνα μετά από αρχικό εμβολιασμό 3-δόσεων για κάθε ορότυπο του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A. Το ποσοστό των ατόμων με συγκέντρωση αντισωμάτων ELISA  $\geq 0,20$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  ή με τίτλο OPA  $\geq 8$  για κάθε ορότυπο του εμβολίου ήταν συγκρίσιμο ή υψηλότερο στην ομάδα catch-up από ότι στα νήπια που είχαν λάβει αρχικό εμβολιασμό 3 δόσεων.

Η μακροχρόνια διατήρηση αντισωμάτων δεν έχει διερευνηθεί μετά από χορήγηση βασικού εμβολιασμού και αναμνηστικής δόσης σε βρέφη ή μετά από αρχικό εμβολιασμό 2-δόσεων σε μεγαλύτερα παιδιά.

Σε μια κλινική μελέτη, έχει καταδειχθεί ότι το Synflorix μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ως αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος ζωής σε παιδιά που έχουν λάβει 3 αρχικές δόσεις 7-δύναμου Prevenar. Αυτή η μελέτη έχει δείξει ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις έναντι των 7 κοινών οροτύπων ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που επήχθησαν από αναμνηστική δόση 7-δύναμου Prevenar. Ωστόσο, παιδιά που έλαβαν 7-δύναμο Prevenar για τη σειρά αρχικών εμβολιασμών δεν θα έχουν ανοσοποιηθεί έναντι των πρόσθετων οροτύπων που περιέχονται στο Synflorix (1, 5, 7F). Συνεπώς, ο βαθμός και η διάρκεια της προστασίας έναντι διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και μέσης ωτίτιδας λόγω αυτών των τριών οροτύπων στα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας έπειτα από μεμονωμένη δόση Synflorix, δεν μπορούν να προβλεφθούν.

#### Δεδομένα ανοσογονικότητας σε πρόωρα βρέφη

Η ανοσογονικότητα του Synflorix σε πολύ πρόωρα (διάρκεια κύησης 27-30 εβδομάδες) (N=42), πρόωρα (διάρκεια κύησης 31-36 εβδομάδες) (N=82) και τελειόμηνα (διάρκεια κύησης > 36 εβδομάδες) (N=132) βρέφη αξιολογήθηκε μετά από σχήμα αρχικής ανοσοποίησης 3-δόσεων στην ηλικία των 2, 4, 6 μηνών. Η ανοσογονικότητα μετά την τέταρτη δόση (αναμνηστική δόση) στην ηλικία των 15 έως 18 μηνών αξιολογήθηκε σε 44 πολύ πρόωρα, 69 πρόωρα βρέφη και 127 τελειόμηνα βρέφη .

Ένα μήνα μετά το βασικό εμβολιασμό (δηλ. μετά την τρίτη δόση), για κάθε ορότυπο του εμβολίου τουλάχιστον 92,7% των ατόμων πέτυχαν συγκεντρώσεις αντισωμάτων (ELISA)  $\geq 0,20$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  και τουλάχιστον 81,7% πέτυχαν τίτλους OPA  $\geq 8$  , εκτός του ορότυπου 1 (τουλάχιστον 58,8% με τίτλους OPA  $\geq 8$ ). Παρόμοιες γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις αντισωμάτων (GMC) και γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι OPA (GMT), παρατηρήθηκαν για όλα τα βρέφη εκτός από τις χαμηλότερες γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις αντισωμάτων (GMC) για τους ορότυπους 4, 5, 9V και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A στα πολύ πρόωρα βρέφη και τον ορότυπο 9V σε πρόωρα βρέφη και χαμηλότερους γεωμετρικούς μέσους τίτλους OPA (GMT) για τον ορότυπο 5 σε πολύ πρόωρα βρέφη. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών δεν είναι γνωστή.

Ένα μήνα μετά την αναμνηστική δόση παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις αντισωμάτων (GMC) και στους γεωμετρικούς μέσους τίτλους OPA (Ames), για κάθε ορότυπο του εμβολίου και τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A, ενδεικτικές ανοσιακής μνήμης. Παρόμοιες γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις αντισωμάτων (GMC) και γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι OPA (GMT), παρατηρήθηκαν για όλα τα βρέφη εκτός από χαμηλότερους OPA GMT για τον ορότυπο 5 σε πολύ πρόωρα βρέφη. Συνοπτικά, για κάθε ορότυπο του εμβολίου τουλάχιστον 97,6% των ατόμων πέτυχαν συγκεντρώσεις αντισωμάτων (ELISA)  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  και τουλάχιστον 91,9% πέτυχαν τίτλους OPA  $\geq 8$ .

#### Ανοσογονικότητα σε ειδικό πληθυσμό

*HIV-θετικά (HIV+/+) βρέφη και HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV-θετική μητέρα (HIV+/-)*

Η ανοσογονικότητα του Synflorix αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Αφρική, κατά την οποία το Synflorix χορηγήθηκε ως σχήμα αρχικής ανοσοποίησης 3 δόσεων (στην ηλικία των 6, 10 και 14 εβδομάδων) ακολουθούμενο από μία αναμνηστική δόση (στην ηλικία των 9 έως 10 μηνών) σε 70 HIV-θετικά (HIV+/+) βρέφη, 91 HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV θετική μητέρα (HIV+/-) και 93 HIV-αρνητικά βρέφη που γεννήθηκαν από HIV-αρνητική μητέρα (HIV-/-). Μόνο HIV +/- βρέφη με ταξινόμηση κατά ΠΟΥ στάδιο 1 (ασυμπτωματική) ή 2 (ήπια συμπτώματα) θα έπρεπε να είναι εγγεγραμμένα.

Για τους περισσότερους ορότυπους του εμβολίου, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων δεν υποδηλώνουν διαφορές στις ανοσολογικές απαντήσεις μετά την αρχική ανοσοποίηση μεταξύ των HIV+/+ και HIV-/- ομάδων, ή των HIV+/- και HIV-/- ομάδων, εκτός από μία τάση προς ένα χαμηλότερο ποσοστό ατόμων που πέτυχαν τίτλους OPA  $\geq 8$  και χαμηλότερες GMT OPA στην ομάδα HIV+/+. Η κλινική σημασία αυτής της χαμηλότερης απάντησης OPA μετά από την αρχική ανοσοποίηση δεν είναι γνωστή. Για τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A, τα αποτελέσματα δεν υποδηλώνουν διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις GMC αντισωμάτων στην ELISA και OPA GMT.

Η αναμνηστική δόση του Synflorix σε HIV+/+ και HIV+/- βρέφη προκάλεσε μεγάλες αυξήσεις των GMC αντισωμάτων στην ELISA και των GMT σε OPA για κάθε ορότυπο του εμβολίου και για τον ορότυπο 19A, γεγονός που υποδεικνύει αρχική ανοσοποίηση. Για τους περισσότερους ορότυπους του εμβολίου και για τον ορότυπο 19A, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων δεν υποδηλώνουν διαφορές μετά την αναμνηστική δόση στις GMC αντισωμάτων στην ELISA και στις GMT σε OPA μεταξύ των HIV+/+ και HIV-/- ομάδων ή των HIV+/- και HIV-/- ομάδων.

Τα αποτελέσματα για την πρωτεΐνη D υποδηλώνουν συγκρίσιμες ανοσολογικές απαντήσεις μετά την αρχική και την αναμνηστική ανοσοποίηση μεταξύ των ομάδων.

Σε κάθε ομάδα, η διατήρηση των ανοσοαποκρίσεων παρατηρήθηκε στην ηλικία των 24-27 μηνών, δηλαδή μέχρι και 15 μήνες μετά τον αναμνηστικό εμβολιασμό.

#### *Παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία*

Σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη στην Μπουρκίνα Φάσο η ανοσογονικότητα του Synflorix αξιολογήθηκε σε 146 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία (νόσος αιμοσφαιρίνης SS, νόσος αιμοσφαιρίνης SC ή με  $\beta$ -θαλασσαιμία) σε σύγκριση με 143 παιδιά ίδιας ηλικίας χωρίς δρεπανοκυτταρική αναιμία. Μεταξύ των παιδιών με δρεπανοκυτταρική αναιμία, 48 παιδιά ηλικίας <6 μηνών έλαβαν αρχικό εμβολιασμό στην ηλικία των 8, 12 και 16 εβδομάδων, ακολουθούμενο από αναμνηστική δόση στην ηλικία των 9-10 μηνών, 50 παιδιά ηλικίας 7-11 μηνών και 48 παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών ξεκίνησαν εμβολιασμό catch-up σύμφωνα με την ηλικία τους. Η ανοσολογική απάντηση στο Synflorix για κάθε ορότυπο του εμβολίου και για τον ορότυπο 19A, καθώς και για την πρωτεΐνη D, δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την δρεπανοκυτταρική αναιμία.

#### *Παιδιά με δυσλειτουργία της σπλήνας*

Η ανοσογονικότητα και η ασφάλεια του Synflorix αξιολογήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό ατόμων εμβολιασθέντων ή μη, με συγγενή ή επίκτητη ασπληνία, δυσλειτουργία της σπλήνας ή ανεπάρκεια συμπληρώματος: 6 άτομα ηλικίας 2-5 ετών και 40 άτομα ηλικίας 6-17 ετών (το Synflorix ενδείκνυται έως την ηλικία των 5 ετών). Το Synflorix αποδείχθηκε ανοσογόνο και δεν παρατηρήθηκαν νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια στη μελέτη αυτή.

#### Ανοσογονικότητα του Synflorix που περιέχει το συντηρητικό 2-φαινοξυαιθανόλη (2-PE)

Η ανοσογονικότητα του Synflorix που περιέχει το συντηρητικό 2-PE (διατίθεται σε περιέκτη 4 δόσεων) αξιολογήθηκε σε υγιή βρέφη που εμβολιάστηκαν στην ηλικία των 6, 10 και 18 εβδομάδων και συγκρίθηκε με την ανοσογονικότητα σε βρέφη που έλαβαν Synflorix χωρίς συντηρητικό (σε κάθε ομάδα εντάχθηκαν 160 άτομα).

Οι ανοσολογικές απαντήσεις συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας κριτήρια μη κατωτερότητας με βάση την αναλογία GMC των αντισωμάτων (GMC στην ομάδα των συμμετεχόντων που έλαβαν Synflorix χωρίς 2-PE προς την GMC στην ομάδα των συμμετεχόντων που έλαβαν Synflorix με 2-PE) για κάθε έναν από τους 10 ορότυπους του εμβολίου και για τον διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ορότυπο 19A.

Καταδείχθηκε μη κατωτερότητα καθώς το ανώτατο όριο του αμφίπλευρου CI 95% της αναλογίας GMC των αντισωμάτων ήταν μικρότερο του 2 για κάθε έναν από τους 10 ορότυπους του εμβολίου και για τον ορότυπο 19A. Επιπλέον, οι GMT στην OPA ήταν στο ίδιο εύρος και για τις δύο ομάδες.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες με σκεύασμα ένα 11- δύναμο εμβόλιο, αντιπροσωπευτικό του Synflorix, δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων.

# **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### Περιέκτες 1 δόσης και 2 δόσεων

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

### Περιέκτης 4 δόσεων

Χλωριούχο νάτριο

2-φαινοξυαιθανόλη

Υδωρ για ενέσιμα

Για τα προσροφητικά, βλέπε παράγραφο 2.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Περιέκτες 1 δόσης και 2 δόσεων  
4 χρόνια

Περιέκτης 4 δόσεων  
3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του πολυδοσικού φιαλιδίου

#### Φιαλίδιο 2 δόσεων

Μετά από το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου 2 δόσεων, συνιστάται η άμεση χρήση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το εμβόλιο θα πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C). Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών, πρέπει να απορρίπτεται.

#### Φιαλίδιο 4 δόσεων

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου 4 δόσεων, το εμβόλιο μπορεί να αποθηκευτεί για μέγιστο διάστημα 28 ημερών σε ψυγείο (2°C – 8°C). Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 28 ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

#### Πολυδοσικό φιαλίδιο

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Προγεμισμένη σύριγγα

0,5 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) για 1 δόση με πώμα εμβόλου (βουτυλιωμένο καουτσούκ) με ή χωρίς βελόνες. Συσκευασία των 1, 10 ή 50.

#### Φιαλίδιο

0,5 ml εναιωρήματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) για 1 δόση με πώμα (βουτυλιωμένο καουτσούκ). Συσκευασία των 1, 10 ή 100.

#### Πολυδοσικό φιαλίδιο

1 ml εναιωρήματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) για 2 δόσεις με πώμα (βουτυλιωμένο καουτσούκ). Συσκευασία των 100.

1 ml εναιωρήματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) για 4 δόσεις με πώμα (βουτυλιωμένο καουτσούκ). Συσκευασία των 10 ή 100.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Προγεμισμένη σύριγγα

Μετά τη φύλαξη της προγεμισμένης σύριγγας, μπορεί να παρατηρηθεί ένα λεπτό λευκό ίζημα με διαυγές άχρωμο υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη φθοράς.

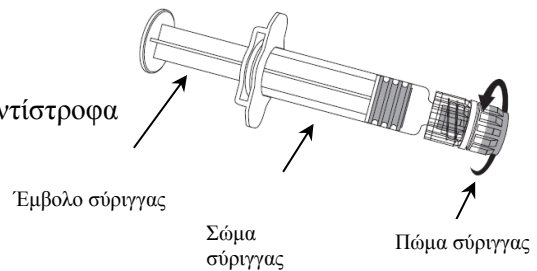
Το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν και μετά την ανακίνηση, ώστε να εντοπίζονται ξένα σωματίδια ή/και μη φυσιολογική φυσική εμφάνιση πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω, απορρίψτε το εμβόλιο.

Θα πρέπει να αφήσετε το εμβόλιο να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από τη χρήση.

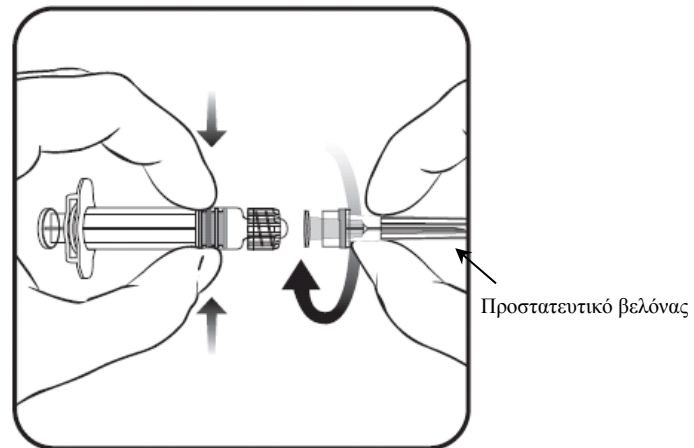
### Οδηγίες για τη χορήγηση του εμβολίου

1. Κρατώντας το **σώμα** της σύριγγας στο ένα χέρι (αποφύγετε να κρατήσετε το έμβολο της σύριγγας), ξεβιδώστε το πώμα της σύριγγας περιστρέφοντας το αντίστροφα προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού.



2. Για να εισάγετε τη βελόνα στη σύριγγα, Περιστρέψτε τη βελόνα σύμφωνα με τη φορά των δεικτών του ρολογιού μέχρι να αισθανθείτε να κλειδώνει.

3. Αποσύρετε το προστατευτικό της βελόνας, το οποίο ενδέχεται να είναι λίγο σφιχτό.



### Φιαλίδιο

Μετά τη φύλαξη του φιαλιδίου, μπορεί να παρατηρηθεί ένα λεπτό λευκό ίζημα με διαυγές άχρωμο υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη φθοράς.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν και μετά την ανακίνηση, ώστε να εντοπίζονται τυχόν ξένα σωματίδια ή/και μη φυσιολογική φυσική εμφάνιση πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω, απορρίψτε το εμβόλιο.

Θα πρέπει να επιτραπεί στο εμβόλιο να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από τη χρήση.

### Πολυδοσικό φιαλίδιο

Μετά τη φύλαξη του φιαλιδίου, μπορεί να παρατηρηθεί ένα λεπτό λευκό ίζημα με διαυγές άχρωμο υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη φθοράς.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν και μετά την ανακίνηση, ώστε να εντοπίζονται τυχόν ξένα σωματίδια ή/και μη φυσιολογική φυσική εμφάνιση πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παραπάνω, απορρίψτε το εμβόλιο.

Θα πρέπει να επιτραπεί στο εμβόλιο να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά πριν από τη χρήση.

Κατά τη χρήση ενός φιαλιδίου πολλαπλών δόσεων, κάθε δόση 0,5 ml θα πρέπει να αποσύρεται με μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση των περιεχομένων.



Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Προεμισμένη σύριγγα

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

### Φιαλίδιο

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

### Πολυδοσικό φιαλίδιο

#### Φιαλίδιο 2 δόσεων

EU/1/09/508/009

#### Φιαλίδιο 4 δόσεων

EU/1/09/508/012

EU/1/09/508/013

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μαρτίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

22 Νοεμβρίου 2018

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.