

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Synflorix инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка  
Адсорбирана пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина  
[*Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)*]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

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

<sup>1</sup> адсорбиран върху алуминиев фосфат 0,5 милиграма Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup> конюгиран с тетаничен токсид протеинов носител 5-10 микрограма

<sup>4</sup> конюгиран с дифтериен токсид протеинов носител 3-6 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция).  
Ваксината е мътна бяла суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

Употребата на Synflorix трябва да се определя въз основа на официалните препоръки, като се вземат предвид въздействието на инвазивното заболяване при различните възрастови групи, както и вариабилността на серотиповата епидемиология в различните географски области.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

##### *Първична имунизация с три дози*

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

##### *Първична имунизация с две дози*

Алтернативно, когато Synflorix е прилаган като част от рутинната имунизационна програма при кърмачета, може да бъде приложена схема, която се състои от три дози, всяка по 0,5 ml. Първата доза може да бъде приложена от 2-месечна възраст, с втора доза 2 месеца по-късно. Препоръчва се бустер доза най-малко 6 месеца след последната доза от първичната ваксинация (вж. точка 5.1).

#### Кърмачета, родени между 27-36 гестационна седмица

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

#### По-големи кърмачета и деца, които не са ваксинирани по-рано

- кърмачета на възраст 7-11 месеца: Схемата на ваксинация се състои от две дози по 0,5 ml с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Препоръчва се прилагане на трета доза по време на втората година от живота с интервал от най-малко 2 месеца между дозите.
- деца на възраст 12-23 месеца: Схемата на ваксинация се състои от две дози по 0,5 ml с интервал от най-малко 2 месеца между дозите. Необходимостта от бустер доза след тази имунизационна схема не е установена (вж. точка 4.4).
- деца на възраст 2-5 години: Схемата на ваксинация се състои от две дози по 0,5 ml с интервал от най-малко 2 месеца между дозите.

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

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

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

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

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

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

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

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

Недостатъчни са доказателствата, че Synflorix осигурява защита срещу пневмококови серотипове, които не се съдържат във ваксината или срещу нетипизируем *Haemophilus influenzae*. Synflorix не осигурява защита срещу други микроорганизми.

Подобно на всяка друга ваксина, Synflorix може да не защити всички ваксинирани лица срещу инвазивно пневмококово заболяване или отит на средното ухо, причинявани от серотиповете във

ваксината. Очаква се защитата срещу отит на средното ухо, причиняван от пневмококовите серотипове във ваксината, да бъде значително по-слаба в сравнение със защитата срещу инвазивно заболяване. Освен това, тъй като отитът на средното ухо се причинява от много микроорганизми, различни от серотиповете на *Streptococcus pneumoniae* във ваксината, очаква се цялостната защита срещу отит на средното ухо да бъде ограничена (вж. точка 5.1).

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

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

Деца с увреден имунен отговор, дължащ се на употребата на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, HIV инфекция или на други причини, може да са с намален антияло-отговор след ваксинацията.

Все още за Synflorix липсват данни относно безопасността и имуногенността при деца с повишен риск от пневмококови инфекции (напр. сърповидноклетъчна анемия, вродена или придобита дисфункция на слезката, HIV-инфектирани, злокачествени заболявания, нефротичен синдром). При високо рискови групи ваксинацията трябва да се обмисли при всеки отделен случай (вж. точка 4.2).

Имунният отговор, предизвикан след две дози Synflorix при деца на възраст 12-23 месеца, е сравним с отговора, предизвикан след три дози при кърмачета (вж. точка 5.1). Имунният отговор към бустер дозата след две дози при деца на възраст 12-23 месеца не е оценяван, но за осигуряване на оптимална индивидуална защита може да е необходима бустер доза.

2-дозова схема при деца на възраст 12-23 месеца с висок риск от пневмококово заболяване (например деца със сърповидноклетъчна анемия, аспления, HIV инфекция, хронично заболяване или имунокомпрометирани) обаче може да не бъде достатъчна за осигуряване на оптимална защита. В тези случаи 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина трябва да се прилага при децата на възраст  $\geq 2$  години, когато е препоръчано. Интервалът между пневмококовата конюгатна ваксина (Synflorix) и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина не трябва да е по-малък от 8 седмици. Не са налични данни, показващи дали прилагането на пневмококова полизахаридна ваксина при деца, на които първичната ваксинация е направена със Synflorix, може да доведе до намаляване на отговора към последващите дози от пневмококова полизахаридна или пневмококова конюгатна ваксина.

Профилактичният прием на антипиретици преди или веднага след прилагане на ваксината може да намали честотата и интензитета на постваксиналните фебрилни реакции. Данните обаче предполагат, че профилактичната употреба на парацетамол може да отслаби имунния отговор към Synflorix. Клиничното значение на това наблюдение, както и въздействието на антипиретици, различни от парацетамол, върху имунния отговор към Synflorix остават неизяснени.

Профилактичната употреба на антипиретични лекарствени продукти се препоръчва:

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

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Употреба с други ваксини

Synflorix може да се прилага едновременно с която и да е от следните моновалентни или комбинирани ваксини [включително DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib]: дифтерия-тетанус-ациелуларна коклюшна ваксина (DTPa), ваксина срещу хепатит В (HBV), инактивирана полиомиелитна ваксина (IPV), ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), дифтерия-тетанус-цялоклетъчна коклюшна ваксина (DTPw), ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (MMR), ваксина срещу варицела (V), конюгатна ваксина срещу менингококи от серогрупа С (CRM<sub>197</sub> и ТТ конюгати), перорална полиомиелитна ваксина (OPV) и перорална ротавирусна ваксина. Различните инжекционни ваксини трябва винаги да се прилагат на различни инжекционни места.

Клиничните проучвания показват, че имунните отговори и профилите на безопасност на едновременно приложените ваксини не се повлияват, с изключение на отговора към инактивирания полиовирус тип 2, за който установените в проучванията резултати са непоследователни (серопротекция, варираща от 78% до 100%). Клиничното значение на тази находка не е изяснено. Не е установено негативно повлияване с менингококовите конюгатни ваксини, независимо от протеиновия носител (CRM<sub>197</sub> и ТТ конюгати). Наблюдавано е усилване на антиядловия отговор към Hib-ТТ конюгат, дифтерийния и тетаничния антигени.

##### Употреба с имunosупресорни лекарствени продукти за системно приложение

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

##### Употреба с профилактично прилагане на антипиретични лекарства

Вижте точка 4.4.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### *Резюме на профила за безопасност*

Клиничните изпитвания включват прилагането на 12 879 дози Synflorix на 4 595 здрави деца и 137 преждевременно родени кърмачета като първична ваксинация. Освен това, 3 870 деца и 116 преждевременно родени кърмачета са получили Synflorix като бустер доза по време на втората година от живота.

Безопасността е оценена също и при 212 деца, които преди това не са били ваксинирани, на възраст от 2 до 5 години, 62 от които са получили 2 дози Synflorix.

Във всички изпитвания Synflorix е прилаган по едно и също време с препоръчаните детски ваксини.

Най-честите нежелани реакции при кърмачета, наблюдавани след първична ваксинация, са били зачервяване на мястото на инжектиране и раздразнителност, проявили се съответно след 38,3% и 52,3% от всички дози. След бустер ваксинация тези нежелани реакции са се проявили съответно при 52,6% and 55,4%. Повечето от тези реакции са били леки до умерени по тежест и не са продължавали дълго.

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

Реактогенността е подобна при кърмачета на възраст < 12 месеца и деца на възраст > 12 месеца, с изключение на болката на мястото на инжектиране, при която честотата се увеличава с увеличаване на възрастта: болка е докладвана при повече от 31% от кърмачетата на възраст < 12 месеца и при повече от 60% от децата на възраст > 12 месеца.

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

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

### *Списък на нежеланите реакции*

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

По честота нежеланите реакции са съобщени като:

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

### *Данни от клинични изпитвания*

#### Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции (като алергичен дерматит, атопичен дерматит, екзема)

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: загуба на апетит

#### Психични нарушения

Много чести: раздразнителност

Нечести: необичаен плач

#### Нарушения на нервната система

Много чести: сънливост

Редки: фебрилни и нефебрилни гърчове

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: апнея при недоносени кърмачета ( $\leq 28$  гестационна седмица) (вж. точка 4.4)

#### Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, повръщане

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: обрив, уртикария

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: болка, зачервяване, подуване на мястото на инжектиране, повишена температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ректално (възраст  $< 2$  години)

Чести: втвърдяване на мястото на инжектиране, повишена температура  $> 39^{\circ}\text{C}$  ректално (възраст  $< 2$  години), повишена температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ректално (възраст 2 до 5 години)

Нечести: хематом, кръвоизлив и уплътнение на мястото на инжектиране, повишена температура  $> 40^{\circ}\text{C}$  ректално\* (възраст  $< 2$  години), повишена температура  $> 39^{\circ}\text{C}$  (възраст 2 до 5 години)

\*докладвано след бустер ваксинация при първична имунизация

#### Постмаркетингови данни

##### Нарушения на нервната система:

Редки: хипотоничен-хипореспонсивен епизод

## **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: пневмококови ваксини, АТС код: J07AL52

#### Епидемиологични данни

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

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

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

Защитната ефикасност на Synflorix срещу IPD не е проучвана. Както е препоръчано от СЗО, оценката на потенциалната ефикасност срещу IPD се основава на сравняване на имунните отговори по отношение на седемте серотипа, които се съдържат в Synflorix и в друга пневмококова конюгатна ваксина, чиято протективна ефикасност е оценявана по-рано (т.е. 7-валентната Prevenar). Имунните отговори по отношение на трите допълнителни серотипа в Synflorix също са измервани.

В едно изпитване за директно сравняване със 7-валентната Prevenar е установен не по-слаб имуен отговор към Synflorix, измерен чрез ELISA, за всички серотипове, с изключение на 6B и 23F (горна граница от 96,5% CI около разлика между групите >10%) (Таблица 1). За серотиповете 6B и 23F, съответно, 65,9% и 81,4% от кърмачетата, ваксинирани на 2-я, 3-я и 4-я месеци достигат прага на антителата (т.е. 0,20 µg/ml) един месец след третата доза Synflorix срещу съответно 79,0% и 94,1% след три дози от 7-валентната Prevenar. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

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

**Таблица 1: Сравнителен анализ между 7-валентната Prevenar и Synflorix в процент на участниците с концентрации на антитялото  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  един месец след доза 3**

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

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

предизвикани от Synflorix, са били по-ниски за повечето серотипове, общи със 7-валентната Prevenar.

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

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

Прилагането на четвърта доза (бустер доза) по време на втората година от живота предизвиква анамнестичен антитялов отговор, измерен чрез ELISA и ОРА за 10-те серотипа, включени във ваксината, демонстрирайки индуциране на имунната памет след тридозов курс на първична ваксинация.

## 2. Остър отит на средното ухо (АОМ)

В едно голямо рандомизирано двойно-сляпо изпитване за ефикасност срещу пневмококов отит на средното ухо [Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (РОЕТ)], проведено в Чехия и Словакия, 4 968 кърмачета получават 11-валентна ваксина за изследователски цели (11Pn-PD), съдържаща 10-те серотипа на Synflorix (заедно със серотип 3, за който не е доказана ефикасност) или контролна ваксина (хепатит А ваксина) съгласно 3, 4, 5 и 12-15 месеци схема на ваксинация.

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

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

## 3. Допълнителни данни за имуногенност

### Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

### *Първична имунизация с 3 дози*

В общо осем изпитвания, проведени в различни страни в Европа, Чили и Филипините, е оценявана имуногенността на Synflorix след тридозовите първични серии (N=3 089) съгласно различни ваксинационни схеми (на възраст 6-10-14 седмици, на възраст 2-3-4, 3-4-5 или 2-4-6 месеца). Четвърта (бустер) доза е приложена в шест клинични изпитвания на 1 976 участници. За различните оценявани схеми са установени сравними отговори към ваксината, въпреки че малко по-силни имунни отговори са установени за схемата на 2-4-6 месеци.

### *Първична имунизация с 2 дози*

Имуногенността на Synflorix след 2-дозова схема за първична ваксинация при участници на възраст под 6 месеца е оценена в две клинични изпитвания.

В първото изпитване в post-hoc анализ имуногенността на Synflorix два месеца след втората доза е сравнявана със 7-валентната Prevenar и процентът на участниците с концентрация на ELISA антитела  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  е в същия обхват за всеки от серотиповете, намиращи се в двете ваксини с изключение на серотип 6B (64,1% за Synflorix и 30,7% за 7-валентната Prevenar) и 18C (87,1% за Synflorix и 97,6% за 7-валентната Prevenar). GMCs на антителата са подобни в двете групи с изключение на някои серотипове, при които отговорът е бил по-силен (6B) или по-слаб (4, 9V и 18C) в групата на Synflorix. Подобно, процентът на участниците, достигнали OPA титри  $\geq 8$  и OPA GMTs два месеца след доза 2 е в същия обхват за всеки от серотиповете, намиращи се в двете ваксини, с изключение на 6B и 19F, за които отговорите са по-силни в групата на Synflorix.

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

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

Антитяло	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	След първична имунизация			След бустер доза		
	%	95% CI		%	95% CI	
Анти-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Анти-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Анти-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Анти-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Анти-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Анти-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Анти-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Анти-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Анти-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Анти-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Таблица 3: Процент на участниците с 3-дозова първична имунизация с концентрация на антитела  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  един месец след първична имунизация и един месец след бустер доза**

Антитяло	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	След първична имунизация			След бустер доза		
	%	95% CI		%	95% CI	
Анти-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Анти-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Анти-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Анти-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Анти-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Анти-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Анти-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Анти-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

При проследяване на второто изпитване персистирането на антитела на 36-46 месечна възраст е доказано при участници, на които е направена 2-дозова първична имунизация, последвана от бустер доза, като най-малко 83,7% от участниците са останали серопозитивни към ваксиналните серотипове. При участници, на които е направена 3-дозова първична имунизация, последвана от бустер доза, най-малко 96,5% от участниците са останали серопозитивни към ваксиналните серотипове. Единична доза Synflorix, приложена като допълнителна доза по време на 4-тата година от живота предизвиква подобни GMCs на ELISA антитела, измерени 7-10 дни след допълнителната доза при участници, на които е направена 2-дозова или 3-дозова първична имунизация. Тези нива са по-високи от тези, наблюдавани след прилагане на доза при участници, на които не е правена първична имунизация. Кратността на увеличаване на GMCs и OPA GMTs на ELISA антителата преди и след ваксинация е подобна при участници, на които е направена 2-дозова първична имунизация с тази при участници, на които е направена 3-дозова първична имунизация. Тези резултати са показателни за имунологичната памет към всички ваксинални серотипове при участници, при които е направена първична имунизация.

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

### По-големи кърмачета и деца, които не са ваксинирани по-рано

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

В едно клинично проучване е оценена ваксинацията при деца на възраст 7-11 месеца, 12-23 месеца и 2 до 5 години.

При групата на 7-11 месеца децата получават 2 дози за първична ваксинация, последвани от бустер доза по време на втората година от живота. Имунните отговори след бустер доза Synflorix при тази възрастова група като цяло са подобни на установените след бустер доза при кърмачета, при които е направена първична ваксинация с 3 дози на възраст под 6 месеца.

Имунният отговор след две дози Synflorix при деца на възраст 12-23 месеца е сравним с отговора след три дози при кърмачета, с изключение на 18С и 19F, за които отговорите са по-високи при 12-23-месечните деца. Не е установена необходимостта от бустер доза след две дози при деца на възраст 12-23 месеца.

В групата от 2 до 5 години, в която децата получават 1 доза Synflorix, GMCs на ELISA антителата за 6 от 10 ваксинални серотипа са подобни на тези, достигнати след 3 дозова ваксинационна схема при кърмачета, докато те са по-ниски за 4 от 10 ваксинални серотипа (серотипове 1, 5, 14 и 23F) в сравнение с тези, достигнати след 3 дозова ваксинационна схема при кърмачета. OPA GMTs са подобни или по-високи след единична доза в сравнение с 3 дозова първична ваксинационна схема при кърмачета с изключение на серотип 5.

Второ клинично проучване показва, че приложението на 2 дози с 2-месечен интервал, с начало на възраст 36-46 месеца, води до по-високи GMCs и OPA GMTs на ELISA антителата от тези, наблюдавани един месец след 3-дозова първична ваксинация за всеки ваксинален серотип. Процентът на участниците с концентрация на ELISA антитела  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  или OPA титър  $\geq 8$  за всеки ваксинален серотип е сравним или по-висок в изследваната група, в сравнение с кърмачета, получили 3-дозова първична ваксинация.

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

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

### 4. Данни за имуногенност при преждевременно родени кърмачета

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

15 до 18 месечна възраст е оценена при 44 много недоносени кърмачета, 69 недоносени кърмачета и 127 доносени кърмачета.

Един месец след първичната ваксинация (т.е. след третата доза) най-малко 92,7% от участниците са достигнали концентрации на ELISA антитела  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  и най-малко 81,7% са достигнали OPA титри  $\geq 8$  за всички ваксинални серотипове, с изключение на серотип 1 (най-малко 58,8% с OPA титри  $\geq 8$ ). Подобни GMCs и OPA GMTs на антитела са наблюдавани при всички кърмачета с изключение на по-ниски GMCs на антитела за серотипове 4, 5 и 9V при много недоносени и серотип 9V при недоносени и по-ниски OPA GMT за серотип 5 при много недоносени. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

Един месец след бустер дозата е наблюдавано повишаване на GMCs и OPA GMTs на ELISA антителата за всички серотипове, което показва наличие на имунологична памет. Подобни GMCs и OPA GMTs на антитела са наблюдавани при всички кърмачета с изключение на по-нисък OPA GMT за серотип 5 при много недоносени кърмачета. Като цяло най-малко 97,6% от участниците са достигнали концентрации на ELISA антитела  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  и най-малко 91,9% са достигнали OPA титри  $\geq 8$  за всички ваксинални серотипове.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Synflorix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при заболявания, причинени от *Streptococcus pneumoniae* и при остър отит на средното ухо, причинен от *Haemophilus influenzae* (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксините не е налице оценка на фармакокинетичните свойства.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид  
Вода за инжекции

За адсорбента вижте точка 2.

### 6.2 Несъвместимости

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

### 6.3 Срок на годност

3 години.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

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

Да не се замразява.

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

#### 6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

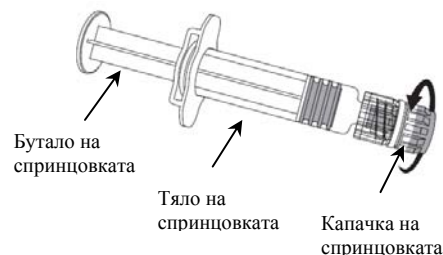
Преди прилагане съдържанието на предварително напълнената спринцовка трябва да се прегледа визуално за чужди частици и/или промени във външния вид, както преди, така и след разклащане. В случай че се наблюдават такива, ваксината трябва да се изхвърли.

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

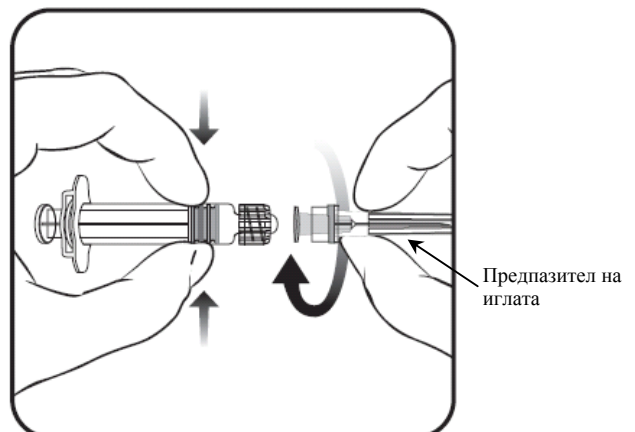
Преди употреба ваксината трябва добре да се разклати.

Указания за прилагането на ваксината, намираща се в предварително напълнена спринцовка

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



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



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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 30 март 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

31/01/2012

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