

WHO PRODUCT INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Synflorix suspension for injection
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.5 ml) contains 1 microgram of polysaccharide for serotypes 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} and 23F^{1,2}, and 3 micrograms of polysaccharide for serotypes 4^{1,2}, 18C^{1,3} and 19F^{1,4}.

| | |
|---|--------------------------------|
| ¹ adsorbed on aluminium phosphate | 0.5 milligram Al ³⁺ |
| ² conjugated to protein D (derived from non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i>) carrier protein | 9-16 micrograms |
| ³ conjugated to tetanus toxoid carrier protein | 5-10 micrograms |
| ⁴ conjugated to diphtheria toxoid carrier protein | 3-6 micrograms |

Excipients:

1-dose and 2-dose containers:

Sodium chloride, water for injections

4-dose container:

Sodium chloride, 2-phenoxyethanol (5 milligrams), water for injections

Synflorix is a turbid white suspension. A fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed upon storage of the vial.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

Active immunisation against invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants and children from 6 weeks up to 5 years of age. See sections "Special warnings and precautions for use" and "Pharmacodynamic properties" for information on protection against specific pneumococcal serotypes.

The use of Synflorix should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the impact on pneumococcal diseases in different age groups as well as the variability of the epidemiology in different geographical areas.

Posology and method of administration

Posology

Infants from 6 weeks to 6 months of age:

Three-dose primary series

The recommended immunisation series to ensure optimal protection consists of four doses, each of 0.5 ml. The primary infant series consists of three doses with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 1 month between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. A booster (fourth) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose

and may be given from the age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age) (see sections “Special warnings and precautions for use” and “Pharmacodynamic properties”).

Two-dose primary series

Alternatively, when Synflorix is given as part of a routine infant immunisation programme, a series consisting of three doses, each of 0.5 ml may be given. The first dose may be given as early as 6 weeks of age with a second dose administered 2 months later. A booster (third) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose and may be given from the age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age) (see section “Pharmacodynamic properties”).

Unvaccinated infants and children \geq 7 months of age:

- infants aged 7-11 months: The vaccination schedule consists of two primary doses of 0.5 ml with an interval of at least 1 month between doses. A booster (third) dose is recommended in the second year of life with an interval of at least 2 months after the last primary dose.
- children aged 12 months - 5 years: The vaccination schedule consists of two doses of 0.5 ml with an interval of at least 2 months between doses.

Official recommendations should be taken into account when immunising with Synflorix (for preterm infants see sections “Undesirable effects” and “Pharmacodynamic properties”).

It is recommended that subjects who receive a first dose of Synflorix complete the full vaccination course with Synflorix.

Special populations

In individuals who have underlying conditions predisposing them to invasive pneumococcal disease (such as Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, sickle cell disease (SCD) or splenic dysfunction), Synflorix may be given according to the above mentioned schedules except that a 3-dose schedule should be given as primary vaccination in infants starting vaccination before 6 months of age (see sections “Special warnings and precautions for use” and “Pharmacodynamic properties”).

Paediatric population

The safety and efficacy of Synflorix in children over 5 years of age have not been established.

Method of administration

The vaccine should be given by intramuscular injection. The preferred sites are anterolateral aspect of the thigh in infants or the deltoid muscle of the upper arm in young children.

Contraindications

Synflorix should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine (see section “Qualitative and quantitative composition”).

As with other vaccines, the administration of Synflorix should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.

Special warnings and precautions for use

It is good clinical practice to precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.

Prior to immunisation

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Synflorix should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of Synflorix.

In children as of 2 years of age, syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

As for other vaccines administered intramuscularly, Synflorix should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

Information on protection conferred by the vaccine

Official recommendations for the immunisation against diphtheria, tetanus and *Haemophilus influenzae* type b should also be followed.

There is insufficient evidence that Synflorix provides protection against pneumococcal serotypes not contained in the vaccine except the cross-reactive serotype 19A (see section "Pharmacodynamic properties") or against non-typeable *Haemophilus influenzae*. Synflorix does not provide protection against other micro-organisms.

As with any vaccine, Synflorix may not protect all vaccinated individuals against invasive pneumococcal disease, pneumonia or otitis media caused by the serotypes in the vaccine and the cross-reactive serotype 19A. In addition, as otitis media and pneumonia are caused by many micro-organisms other than the *Streptococcus pneumoniae* serotypes represented by the vaccine, the overall protection against these diseases is expected to be limited and substantially lower than protection against invasive disease caused by the serotypes in the vaccine and serotype 19A (see section "Pharmacodynamic properties").

In clinical trials, Synflorix elicited an immune response to all ten serotypes included in the vaccine, but the magnitude of the responses varied between serotypes. The functional immune response to serotypes 1 and 5 was lower in magnitude than the response against all other vaccine serotypes. It is not known whether this lower functional immune response against serotypes 1 and 5 will result in lower protective efficacy against invasive disease, pneumonia or otitis media caused by these serotypes (see section "Pharmacodynamic properties").

Children should receive the dose regimen of Synflorix that is appropriate to their age at the time of commencing the vaccination series (see section "Posology and method of administration").

Immunosuppressive therapy and immunodeficiency

Children with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, prenatal exposure to anti-retroviral therapy and/or to HIV, or other causes, may have reduced antibody response to vaccination.

Safety and immunogenicity data are available for HIV infected infants (asymptomatic or with mild symptoms according to WHO classification), HIV negative infants born from HIV positive mothers, children with sickle cell disease and children with splenic dysfunction (see sections “Undesirable effects” and “Pharmacodynamic properties”). Safety and immunogenicity data for Synflorix are not available for individuals in other specific immunocompromised groups and vaccination should be considered on an individual basis (see section “Posology and method of administration”).

The use of pneumococcal conjugate vaccine does not replace the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines in children ≥ 2 years of age with conditions (such as sickle cell disease, asplenia, HIV infection, chronic illness, or those who have other immunocompromising conditions) placing them at higher risk for invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*. Whenever recommended, children at risk who are ≥ 24 months of age and already primed with Synflorix should receive 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. The interval between the pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix) and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine should not be less than 8 weeks. There are no data available to indicate whether the administration of pneumococcal polysaccharide vaccine to Synflorix primed children may result in hyporesponsiveness to further doses of pneumococcal polysaccharide or to pneumococcal conjugate vaccine.

Prophylactic use of antipyretics

Prophylactic administration of antipyretics before or immediately after vaccine administration can reduce the incidence and intensity of post-vaccination febrile reactions. Clinical data generated with paracetamol and ibuprofen suggest that the prophylactic use of paracetamol might reduce the fever rate, while prophylactic use of ibuprofen showed a limited effect in reducing fever rate. The clinical data suggest that paracetamol might reduce the immune response to Synflorix. However, the clinical relevance of this observation is not known.

The use of prophylactic antipyretic medicinal products is recommended:

- for all children receiving Synflorix simultaneously with vaccines containing whole cell pertussis because of higher rate of febrile reactions (see section “Undesirable effects”).
- for children with seizure disorders or with a prior history of febrile seizures.

Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Use with other vaccines

Synflorix can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines [including DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPw-HBV/Hib]: diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), hepatitis B vaccine (HBV), inactivated polio vaccine (IPV), *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), measles-mumps-rubella vaccine (MMR), varicella vaccine (V), meningococcal serogroup C conjugate vaccine (CRM₁₉₇ and TT conjugates), meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine (TT conjugate), oral polio vaccine (OPV) and oral rotavirus vaccine. Different injectable vaccines should always be given at different injection sites.

Clinical studies demonstrated that the immune responses and the safety profiles of the co-administered vaccines were unaffected, with the exception of the inactivated poliovirus type 2 response, for which inconsistent results were observed across studies (seroprotection ranging from 78% to 100%). In addition when the meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y vaccine (TT conjugate) was co-administered with a booster dose of Synflorix during the second year of life in children primed with 3 doses of Synflorix, lower antibody geometric mean concentration (GMC) and opsonophagocytic assay geometric mean titre (OPA GMT) were observed for one pneumococcal serotype (18C). There was no impact of co-administration on the other nine pneumococcal serotypes. Enhancement of antibody response to Hib-TT conjugate, diphtheria and tetanus antigens was observed. The clinical relevance of the above observations is unknown.

Use with systemic immunosuppressive medicinal products

As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive treatment an adequate response may not be elicited.

Use with prophylactic administration of antipyretics

Clinical data suggest that prophylactic administration of paracetamol, used to reduce the rate of possible post-vaccination febrile reactions, might reduce the immune response to Synflorix. However, the clinical relevance of this observation is not known. See section “Special warnings and precautions for use”.

Pregnancy and lactation

As Synflorix is not intended for use in adults, adequate human data on use during pregnancy or breast-feeding and adequate animal reproduction studies are not available.

Undesirable effects

Summary of the safety profile

Safety assessment of Synflorix was based on clinical trials involving the administration of 63,905 doses of Synflorix to 22,429 healthy children and 137 preterm infants as primary vaccination. Furthermore, 19,466 children and 116 preterm infants received a booster dose of Synflorix in the second year of life.

Safety was also assessed in 435 previously unvaccinated children from 2 to 5 years old of which 285 subjects received 2 doses of Synflorix.

In all trials, Synflorix was administered concurrently with the recommended childhood vaccines.

In infants, the most common adverse reactions observed after primary vaccination were redness at the injection site and irritability which occurred after approximately 41% and 55% of all doses respectively. Following booster vaccination, the most common adverse reactions were pain at the injection site and irritability, which occurred at approximately 51% and 53% respectively. The majority of these reactions were of mild to moderate severity and were not long lasting.

No increase in the incidence or severity of the adverse reactions was seen with subsequent doses of the primary vaccination series.

Local reactogenicity of primary vaccination course was similar in infants < 12 months of age and in children > 12 months of age except for injection site pain for which the incidence increased with increasing age: pain was reported by more than 39% of the infants < 12 months of age and by more than 58% of the children > 12 months of age.

Following booster vaccination, children > 12 months of age are more likely to experience injection site reactions compared to the rates observed in infants during the primary series with Synflorix.

Following catch-up vaccination in children 12 to 23 months of age, urticaria was reported more frequently (uncommon) compared to the rates observed in infants during primary and booster vaccination.

Reactogenicity was higher in children receiving whole cell pertussis vaccines concomitantly. In a clinical study children received either Synflorix (N=603) or 7-valent Prevenar (N=203) concomitantly with a DTPw containing vaccine. After the primary vaccination course, fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and $> 39^{\circ}\text{C}$ was reported respectively in 86.1% and 14.7% of children receiving Synflorix and in 82.9% and 11.6% of children vaccinated with 7-valent Prevenar.

In comparative clinical studies, the incidence of local and general adverse events reported within 4 days after each vaccination dose was within the same range as after vaccination with 7-valent Prevenar.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions (for all age groups) have been categorised by frequency.

Frequencies are reported as:

- Very common: ($\geq 1/10$)
- Common: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon: ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare: ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Very rare: ($< 1/10,000$)

Within each frequency grouping the adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

| System Organ Class | Frequency | Adverse reactions |
|---|-------------|--|
| Clinical trials | | |
| Immune system disorders | Rare | Allergic reactions (such as eczema, allergic dermatitis, atopic dermatitis) |
| | Very rare | Angioedema |
| Metabolism and nutrition disorders | Very common | Appetite lost |
| Psychiatric disorders | Very common | Irritability |
| | Uncommon | Crying abnormal |
| Nervous system disorders | Very common | Drowsiness |
| | Rare | Convulsions (including febrile convulsions) |
| Vascular disorders | Very rare | Kawasaki disease |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Uncommon | Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation) (see section "Special warnings and precautions for use") |
| Gastrointestinal disorders | Uncommon | Diarrhoea, vomiting |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Uncommon | Rash |
| | Rare | Urticaria |
| General disorders and administration site conditions | Very common | Fever ≥ 38 °C rectally (age < 2 years), pain, redness, swelling at the injection site |
| | Common | Fever > 39 °C rectally (age < 2 years), injection site reactions like injection site induration |
| | Uncommon | Injection site reactions like injection site haematoma, haemorrhage and nodule |
| <i>Adverse reactions additionally reported after booster vaccination of primary series and/or catch-up vaccination:</i> | | |
| Nervous system disorders | Uncommon | Headache (age 2 to 5 years) |
| Gastrointestinal disorders | Uncommon | Nausea (age 2 to 5 years) |
| General disorders and administration site conditions | Common | Fever ≥ 38 °C rectally (age 2 to 5 years) |
| | Uncommon | Fever > 40 °C rectally (age < 2 years), fever > 39 °C rectally (age 2 to 5 years), injection site reactions like diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint, pruritus |
| Post-marketing experience | | |
| Immune system disorders | Very rare | Anaphylaxis |
| Nervous system disorders | Rare | Hypotonic-hyporesponsive episode |

Special populations

Safety of Synflorix was assessed in 83 HIV positive (HIV+/+) infants (asymptomatic or with mild symptoms according to WHO classification), 101 HIV negative infants born from HIV positive mothers (HIV+/-) and 50 infants with sickle cell disease (SCD), receiving primary vaccination. Of these, 76, 96 and 49 infants, respectively, received a booster dose. Safety of Synflorix was also assessed in 50 children with SCD starting vaccination at 7-11 months of age, all of them receiving the booster vaccination, and in 50 children with SCD starting vaccination at 12-23 months of age. Results suggest comparable reactogenicity and safety profile of Synflorix between these high risk groups and healthy children.

Overdose

No case of overdose has been reported.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Epidemiological data

The 10 pneumococcal serotypes included in this vaccine represent the major disease-causing serotypes in Europe covering approximately 56% to 90% of invasive pneumococcal disease (IPD) in children <5 years of age. In this age group, serotypes 1, 5 and 7F account for 3.3% to 24.1% of IPD depending on the country and time period studied.

Pneumonia of different aetiologies is a leading cause of childhood morbidity and mortality globally. In prospective studies, *Streptococcus pneumoniae* was estimated to be responsible for 30-50% of pneumonia cases.

Acute otitis media (AOM) is a common childhood disease with different aetiologies. Bacteria can be responsible for 60-70% of clinical episodes of AOM. *Streptococcus pneumoniae* and Non-Typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) are the most common causes of bacterial AOM worldwide.

Efficacy and effectiveness in clinical trials

In a large-scale phase III/IV, double-blind, cluster-randomised, controlled, clinical trial in Finland (FinIP), children were randomised into 4 groups according to the two infant vaccination schedules [2-dose (3, 5 months of age) or 3-dose (3, 4, 5 months of age) primary schedule followed by a booster dose as of 11 months of age] to receive either Synflorix (2/3rd of clusters) or hepatitis vaccines as control (1/3rd of clusters). In the catch-up cohorts, children between 7-11 months of age at first vaccine dose received Synflorix or hepatitis B control vaccine according to a 2-dose primary schedule followed by a booster dose and children between 12-18 months of age at first vaccine dose received 2 doses of either Synflorix or hepatitis A control vaccine. Average follow-up, from first vaccination, was 24 to 28 months for invasive disease and hospital-diagnosed pneumonia. In a nested study, infants were followed up till approximately 21 months of age to assess impact on nasopharyngeal carriage and physician-diagnosed AOM reported by parents.

In a large-scale phase III, randomised, double-blind clinical trial (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS) conducted in Argentina, Panama and Colombia, healthy infants aged 6 to 16 weeks received either Synflorix or hepatitis B control vaccine at 2, 4 and 6 months of age followed respectively by either Synflorix or hepatitis A control vaccine at 15 to 18 months of age.

Invasive pneumococcal disease (which includes sepsis, meningitis, bacteraemic pneumonia and bacteraemia)

Effectiveness/efficacy in infant cohort below 7 months of age at enrolment

Vaccine effectiveness or efficacy (VE) was demonstrated in preventing culture-confirmed IPD due to vaccine pneumococcal serotypes when Synflorix was given to infants in either 2+1 or 3+1 schedules in FinIP or 3+1 schedule in COMPAS (see Table 1).

Table 1: Number of vaccine serotype IPD cases and vaccine effectiveness (FinIP) or efficacy (COMPAS) in infants below 7 months of age at enrolment receiving at least one vaccine dose (Infant total vaccinated cohort)

| Type of IPD | FinIP | | | | | COMPAS | | |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|
| | No. of IPD cases | | | VE (95% CI) | | No. of IPD cases | | VE (95% CI) |
| | Synflorix 3+1 schedule | Synflorix 2+1 schedule | Control ⁽²⁾ | 3+1 schedule | 2+1 schedule | Synflorix 3+1 schedule | Control | 3+1 schedule |
| | N | N | N | | | N | N | |
| | 10,273 | 10,054 | 10,200 | | | 11,798 | 11,799 | |
| Vaccine serotype IPD ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100% ⁽³⁾ (82.8; 100) | 91.8% ⁽⁴⁾ (58.3; 99.6) | 0 | 18 | 100% ⁽⁵⁾ (77.3;100) |
| Serotype 6B IPD | 0 | 0 | 5 | 100% (54.9; 100) | 100% (54.5; 100) | 0 | 2 | - |
| Serotype 14 IPD | 0 | 0 | 4 | 100% (39.6; 100) | 100% (43.3; 100) | 0 | 9 | 100% (49.5;100) |

IPD Invasive Pneumococcal Disease

VE Vaccine effectiveness (FinIP) or efficacy (COMPAS)

N number of subjects per group

CI Confidence Interval

(1) In FinIP apart from serotypes 6B and 14, culture-confirmed vaccine serotype IPD cases included 7F (1 case in the Synflorix 2+1 clusters), 18C, 19F and 23F (1 case of each in the control clusters). In COMPAS, serotypes 5 (2 cases), 18C (4 cases) and 23F (1 case) were detected in control group in addition to serotypes 6B and 14.

(2) the 2 groups of control clusters of infants were pooled

(3) p-value<0.0001

(4) p-value=0.0009

(5) in the ATP cohort VE was 100% (95% CI: 74.3-100; 0 versus 16 cases)

In FinIP the overall observed VE against culture-confirmed IPD was 100% (95% CI: 85.6-100; 0 versus 14 cases) for the 3+1 schedule, 85.8% (95% CI: 49.1-97.8; 2 versus 14 cases) for the 2+1 schedule and 93.0% (95% CI: 74.9-98.9; 2 versus 14 cases) regardless of the primary vaccination schedule. In COMPAS it was 66.7% (95% CI: 21.8-85.9; 7 versus 21 cases).

Effectiveness following catch-up immunisation

Among the 15,447 children in the catch-up vaccinated cohorts, there were no culture-confirmed IPD cases in the Synflorix groups while 5 vaccine serotype IPD cases were observed in the control groups (serotypes 4, 6B, 7F, 14 and 19F).

Pneumonia

Efficacy against pneumonia was assessed in COMPAS. The mean duration follow-up from 2 weeks post-dose 3 in the according-to-protocol (ATP) cohort was 23 months (range from 0 to 34 months) for the interim analysis (IA) and 30 months (range from 0 to 44 months) for the end-of-study analysis. At the end of this IA or end-of-study ATP follow-up period, the mean age was 29 months (range from 4 to 41 months) and 36 months (range from 4 to 50 months), respectively. The proportion of subjects who received the booster dose in the ATP cohort was 92.3% in both analyses.

Efficacy of Synflorix against first episodes of likely bacterial Community Acquired Pneumonia (CAP) occurring from 2 weeks after the administration of the 3rd dose was demonstrated in the ATP cohort (P value ≤ 0.002) in the interim analysis (event-driven; primary objective).

Likely bacterial CAP (B-CAP) is defined as radiologically confirmed CAP cases with either alveolar consolidation/pleural effusion on the chest X-ray, or with non-alveolar infiltrates but with C reactive protein (CRP) ≥ 40 mg/l.

The vaccine efficacy against B-CAP observed at the interim analysis is presented below (Table 2).

Table 2: Numbers and percentages of subjects with first episodes of B-CAP occurring from 2 weeks after the administration of the 3rd dose of Synflorix or control vaccine and vaccine efficacy (ATP cohort)

| Synflorix N=10,295 | | Control vaccine N=10,201 | | Vaccine efficacy |
|-----------------------|---------|-----------------------------|---------|------------------------------|
| n | % (n/N) | n | % (n/N) | |
| 240 | 2.3% | 304 | 3.0% | 22.0% (95% CI: 7.7; 34.2) |

N number of subjects per group

n/% number/percentage of subjects reporting a first episode of B-CAP anytime from 2 weeks after the administration of the 3rd dose

CI Confidence Interval

In the interim analysis (ATP cohort), the vaccine efficacy against first episodes of CAP with alveolar consolidation or pleural effusion (C-CAP, WHO definition) was 25.7% (95% CI: 8.4; 39.6) and against first episodes of clinically suspected CAP referred for X-ray was 6.7% (95% CI: 0.7; 12.3).

At the end-of-study analysis (ATP cohort), the vaccine efficacy (first episodes) against B-CAP was 18.2% (95% CI: 4.1; 30.3), against C-CAP 22.4% (95% CI: 5.7; 36.1) and against clinically suspected CAP referred for X-ray 7.3% (95% CI: 1.6; 12.6). Efficacy was 100% (95% CI: 41.9; 100) against bacteraemic pneumococcal pneumonia or empyema due to vaccine serotypes. The protection against B-CAP before booster dose and at the time or after booster dose was 13.6% (95% CI: -11.3; 33.0) and 21.7% (95% CI: 3.4; 36.5) respectively. For C-CAP it was 15.1% (95% CI: -15.5; 37.6) and 26.3% (95% CI: 4.4; 43.2) respectively.

The reduction in B-CAP and C-CAP was greatest in children < 36 months of age (vaccine efficacy of 20.6% (95% CI: 6.5; 32.6) and 24.2% (95% CI: 7.4; 38.0) respectively). Vaccine efficacy results in children > 36 months of age suggest a waning of protection. The persistence of protection against B-CAP and C-CAP beyond the age of 36 months is currently not established.

The results of the COMPAS study, which was performed in Latin America, should be interpreted with caution due to possible differences in epidemiology of pneumonia in different geographical locations.

In the FinIP study, vaccine effectiveness in reducing hospital-diagnosed pneumonia cases (identified based on the ICD 10 codes for pneumonia) was 26.7% (95% CI: 4.9; 43.5) in the 3+1 infant schedule and 29.3% (95% CI: 7.5; 46.3) in the 2+1 infant schedule. For catch-up vaccination, vaccine effectiveness was 33.2% (95% CI: 3.0; 53.4) in the 7-11 month cohort and 22.4% (95% CI: -8.7; 44.8) in the 12-18 month cohort.

Acute Otitis Media (AOM)

Two efficacy studies, COMPAS and POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), were conducted with pneumococcal conjugate vaccines containing protein D: Synflorix and an investigational 11-valent conjugate vaccine (which in addition contained serotype 3), respectively.

In COMPAS, 7,214 subjects [Total Vaccinated cohort (TVC)] were included in the AOM efficacy analysis of which 5,989 subjects were in the ATP cohort (Table 3).

Table 3: Vaccine efficacy against AOM⁽¹⁾ in COMPAS

| Type or cause of AOM | Vaccine efficacy (95% CI) |
|---|---------------------------------------|
| | ATP ⁽²⁾ |
| Clinical AOM | 16.1% (-1.1; 30.4) ⁽³⁾ |
| Any pneumococcal serotype | 56.1% (13.4; 77.8) |
| 10 pneumococcal vaccine serotypes | 67.1% (17.0; 86.9) |
| Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi) | 15.0% ⁽⁴⁾ (-83.8; 60.7) |

CI Confidence Interval

(1) First episode

(2) Follow up period for a maximum of 40 months from 2 weeks after third primary dose

(3) Not statistically significant by pre-defined criteria (One sided p=0.032). However, in TVC cohort, vaccine efficacy against first clinical AOM episode was 19% (95% CI: 4.4; 31.4).

(4) Not statistically significant.

In another large randomised double-blind trial (POET) conducted in the Czech Republic and in Slovakia, 4,907 infants (ATP cohort) received either the 11-valent investigational vaccine (11Pn-PD) containing the 10 serotypes of Synflorix (along with serotype 3 for which efficacy was not demonstrated) or a control vaccine (hepatitis A vaccine) according to a 3, 4, 5 and 12-15 months vaccination schedule.

Efficacy of the 11 Pn-PD vaccine against the first occurrence of vaccine serotype AOM episode was 52.6% (95% CI: 35.0; 65.5). Serotype specific efficacy against the first AOM episode was demonstrated for serotypes 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) and 23F (70.8%, 95% CI: 20.8; 89.2). For other vaccine serotypes, the number of AOM cases was too limited to allow any efficacy conclusion to be drawn. Efficacy against any AOM episode due to any pneumococcal serotype was 51.5% (95% CI: 36.8; 62.9). The vaccine efficacy against the first episode of NTHi AOM was 31.1% (95% CI: -3.7; 54.2, not significant). Efficacy against any NTHi AOM episode was 35.3% (95% CI: 1.8; 57.4). The estimated vaccine efficacy against any clinical episodes of otitis media regardless of aetiology was 33.6% (95% CI: 20.8; 44.3).

Based on immunological bridging of the functional vaccine response (OPA) of Synflorix with the 11-valent formulation used within POET, it is expected that Synflorix provides similar protective efficacy against pneumococcal AOM.

No increase in the incidence of AOM due to other bacterial pathogens or non-vaccine/ non-vaccine related serotypes was observed in either COMPAS (based on the few cases reported) or POET trial.

Effectiveness against physician-diagnosed AOM reported by parents was studied in the nested study within the FinIP trial. Vaccine effectiveness was 6.1% (95% CI: -2.7; 14.1) for the 3+1 schedule and 7.4% (95% CI: -2.8; 16.6) for 2+1 schedule for this AOM endpoint in the infant vaccinated cohort.

Impact on nasopharyngeal carriage (NPC)

The effect of Synflorix on nasopharyngeal carriage was studied in 2 double-blind randomised studies using an inactive control: in the nested study of FinIP in Finland (5,023 subjects) and in COMPAS (1,700 subjects).

In both COMPAS and the nested Finnish study, Synflorix reduced vaccine type carriage with an apparent increase in non-vaccine (excluding vaccine-related) serotypes observed after booster. The results were not statistically significant across all analyses in COMPAS. However, taken together there was a trend for decrease in overall pneumococcal carriage.

In both studies there were significant decrease of individual serotypes 6B and 19F. In the nested Finnish study, a significant reduction was also observed for individual serotypes 14, 23F and, in the 3 dose primary schedule, for the cross-reactive serotype 19A.

In a clinical study NPC was assessed in HIV positive infants (N = 83) and HIV negative infants born from HIV positive mothers (N = 101) and compared to HIV negative infants born from HIV negative mothers (N = 100). The HIV exposure or infection did not appear to alter the effect of Synflorix on pneumococcal carriage up to 24-27 months of age, i.e. up to 15 months following booster vaccination.

Effectiveness in post-marketing surveillance

In Brazil, Synflorix was introduced into the national immunisation programme (NIP) using a 3+1 schedule in infants (2, 4, 6 months of age and a booster dose at 12 months) with a catch-up campaign in children up to 2 years of age. Based on almost 3 years of surveillance following Synflorix introduction, a matched case-control study reported a significant decrease in culture or PCR confirmed IPD due to any vaccine serotype, and IPD due to individual serotypes 6B, 14 and 19A.

Table 4: Summary of effectiveness of Synflorix for IPD in Brazil

| Types of IPD ⁽¹⁾ | Adjusted Effectiveness ⁽²⁾ % (95% CI) |
|--|---|
| Any vaccine serotype IPD ⁽³⁾ | 83.8% (65.9;92.3) |
| - Invasive pneumonia or bacteraemia | 81.3% (46.9;93.4) |
| - Meningitis | 87.7% (61.4;96.1) |
| IPD due to individual serotypes ⁽⁴⁾ | |
| - 6B | 82.8% (23.8;96.1) |
| - 14 | 87.7% (60.8;96.1) |
| - 19A | 82.2% (10.7;96.4) |

(1) Culture or PCR confirmed IPD

(2) The adjusted effectiveness represents the percent reduction in IPD in the Synflorix vaccinated group compared to the unvaccinated group, controlling for confounding factors.

(3) Culture or PCR confirmed cases for serotypes 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F contributed to the analysis.

(4) Individual serotypes for which statistical significance was reached in the effectiveness analysis controlling for confounding factors (no adjustment for multiplicity performed).

In Finland, Synflorix was introduced into NIP with a 2+1 schedule in infants (3, 5 months of age and a booster dose at 12 months) without catch-up campaign. Before and after NIP comparison suggests a significant decrease in the incidence of any culture confirmed IPD, any vaccine serotype IPD and IPD due to serotype 19A.

Table 5: Rates of IPD and the corresponding rate reductions in Finland

| IPD | Incidence per 100,000 person years | | Relative rate reduction ⁽¹⁾ % (95% CI) |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------|--|
| | Before NIP | After NIP | |
| Any culture confirmed | 62.9 | 12.9 | 80% (72;85) |
| Any vaccine serotype ⁽²⁾ | 49.1 | 4.2 | 92% (86;95) |
| Serotype 19A | 5.5 | 2.1 | 62% (20;85) |

(1) The relative rate reduction indicates how much the incidence of IPD in children of ≤5 years of age was reduced in the Synflorix cohort (followed for 3 years after NIP introduction) versus age and

season matched non-vaccinated historical cohorts (each followed for 3 year periods before introduction of Synflorix into NIP).

(2) Culture confirmed cases for serotypes 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F contributed to the analysis.

In Quebec, Canada, Synflorix was introduced into the infant immunisation programme (2 primary doses to infants less than 6 months of age and a booster dose at 12 months) following 4.5 years of use of 7-valent Prevenar. Based on 1.5 years of surveillance following Synflorix introduction, with over 90% coverage in the vaccine-eligible age group, a decrease in vaccine serotype IPD incidence (largely due to changes in serotype 7F disease) was observed with no concomitant increase in non-vaccine serotype IPD incidence. Overall, the incidence of IPD was 35/100,000 person-years in those cohorts exposed to Synflorix, and 64/100,000 person-years in those exposed to 7-valent Prevenar, representing a statistically significant difference ($p = 0.03$). No direct cause-and-effect can be inferred from observational studies of this type.

Immunogenicity data

Immunologic non-inferiority to 7-valent Prevenar

The assessment of potential efficacy against IPD pre-licensure was based on a comparison of immune responses to the seven serotypes shared between Synflorix and another pneumococcal conjugate vaccine for which protective efficacy was evaluated previously (i.e. 7-valent Prevenar), as recommended by the WHO. Immune responses to the extra three serotypes in Synflorix were also measured.

In a head-to-head comparative trial with 7-valent Prevenar, non inferiority of the immune response to Synflorix measured by ELISA was demonstrated for all serotypes, except for 6B and 23F (upper limit of the 96.5% CI around the difference between groups >10%) (Table 6). For serotypes 6B and 23F, respectively, 65.9% and 81.4% of infants vaccinated at 2, 3 and 4 months reached the antibody threshold (i.e. 0.20 µg/ml) one month after the third dose of Synflorix versus 79.0% and 94.1% respectively, after three doses of 7-valent Prevenar. The clinical relevance of these differences is unclear, as Synflorix was observed to be effective against IPD caused by serotype 6B in a double-blind, cluster-randomised clinical study (see Table 1).

The percentage of vaccinees reaching the threshold for the three additional serotypes in Synflorix (1, 5 and 7F) was respectively 97.3%, 99.0% and 99.5% and was at least as good as the aggregate 7-valent Prevenar response against the 7 common serotypes (95.8%).

Table 6: Comparative analysis between 7-valent Prevenar and Synflorix in percentage of subjects with antibody concentrations ≥ 0.20 µg/ml one month post-dose 3

| Antibody | Synflorix | | 7-valent Prevenar | | Difference in % ≥ 0.20 µg/ml (7-valent Prevenar minus Synflorix) | | |
|----------|-----------|------|-------------------|------|---|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | 96.5% CI | |
| Anti-4 | 1106 | 97.1 | 373 | 100 | 2.89 | 1.71 | 4.16 |
| Anti-6B | 1100 | 65.9 | 372 | 79.0 | 13.12 | 7.53 | 18.28 |
| Anti-9V | 1103 | 98.1 | 374 | 99.5 | 1.37 | -0.28 | 2.56 |
| Anti-14 | 1100 | 99.5 | 374 | 99.5 | -0.08 | -1.66 | 0.71 |
| Anti-18C | 1102 | 96.0 | 374 | 98.9 | 2.92 | 0.88 | 4.57 |
| Anti-19F | 1104 | 95.4 | 375 | 99.2 | 3.83 | 1.87 | 5.50 |
| Anti-23F | 1102 | 81.4 | 374 | 94.1 | 12.72 | 8.89 | 16.13 |

Post-primary antibody geometric mean concentrations (GMCs) elicited by Synflorix against the seven serotypes in common were lower than those elicited by 7-valent Prevenar. Pre-booster GMCs (8 to 12 months after the last primary dose) were generally similar for the two vaccines. After the booster dose the GMCs elicited by Synflorix were lower for most serotypes in common with 7-valent Prevenar.

In the same study, Synflorix was shown to elicit functional antibodies to all vaccine serotypes. For each of the seven serotypes in common, 87.7% to 100% of Synflorix vaccinees and 92.1% to 100% of 7-valent Prevenar vaccinees reached an OPA titre ≥ 8 one month after the third dose. The difference between both vaccines in terms of percentage of subjects with OPA titres ≥ 8 was $<5\%$ for all serotypes in common, including 6B and 23F. Post-primary and post-booster OPA antibody geometric mean titres (GMTs) elicited by Synflorix were lower than those elicited by 7-valent Prevenar for the seven shared serotypes, except for serotype 19F.

For serotypes 1, 5 and 7F, the percentages of Synflorix vaccinees reaching an OPA titre ≥ 8 were respectively 65.7%, 90.9% and 99.6% after the primary vaccination course and 91.0%, 96.3% and 100% after the booster dose. The OPA response for serotypes 1 and 5 was lower in magnitude than the response for each of the other serotypes. The implications of these findings for protective efficacy are not known. The response to serotype 7F was in the same range as for the seven serotypes in common between the two vaccines.

It has also been demonstrated that Synflorix induces an immune response to the cross-reactive serotype 19A with 48.8% (95% CI: 42.9;54.7) of vaccinees reaching an OPA titre ≥ 8 one month after a booster dose.

The administration of a fourth dose (booster dose) in the second year of life elicited an anamnestic antibody response as measured by ELISA and OPA for the vaccine serotypes and the cross-reactive serotype 19A demonstrating the induction of immune memory after the three-dose primary course.

Additional immunogenicity data

Infants from 6 weeks to 6 months of age:

3-dose primary schedule

In clinical studies the immunogenicity of Synflorix was evaluated after a 3-dose primary vaccination series (6,941 subjects) according to different schedules (including 6-10-14 weeks, 2-3-4, 3-4-5 or 2-4-6 months of age) and after a fourth (booster) dose (5,645 subjects) given at least 6 months after the last primary dose and from the age of 9 months onwards. In general, comparable vaccine responses were observed for the different schedules, although somewhat higher immune responses were noted for the 2-4-6 month schedule.

In a clinical study where infants were vaccinated at 6, 10, 14 weeks, the percentage of Synflorix vaccinees with antibody concentrations ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ and with an OPA titre ≥ 8 was in the same range as the percentage of Prevenar vaccinees for the seven serotypes in common. The observed differences in the percentage of subjects with OPA titres ≥ 8 were below 5% for all serotypes except 19F (percentage was higher in the Synflorix group).

2-dose primary schedule

In clinical studies the immunogenicity of Synflorix was evaluated after a 2-dose primary vaccination series (470 subjects) according to different schedules (including 6-14 weeks, 2-4 or 3-5 months of age) and after a third (booster) dose (470 subjects) given at least 6 months after the last primary dose and from the age of 9 months onwards.

A clinical study evaluated the immunogenicity of Synflorix in 2-dose or 3-dose primed subjects in four European countries. Although there was no significant difference between the two groups in the percentages of subjects with antibody concentration ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), the percentages of subjects for serotypes 6B and 23F were lower than for the other vaccine serotypes (Table 7 and Table 8). The percentage of subjects with OPA titres ≥ 8 in 2-dose primed subjects compared to 3-dose

primed subjects were lower for serotypes 6B, 18C and 23F (74.4%, 82.8%, 86.3% respectively for the 2-dose schedule and 88.9%, 96.2%, 97.7% respectively for the 3-dose schedule). Overall, the persistence of the immune response until the booster at 11 months of age was lower in the 2-dose primed subjects. In both schedules, a booster response indicative of immunological priming was observed for each vaccine serotype (Table 7 and Table 8). After the booster dose a lower percentage of subjects with OPA titres ≥ 8 was observed in the 2-dose schedule for serotypes 5 (87.2% versus 97.5% for the 3-dose primed subjects) and 6B (81.1% versus 90.3%), all other responses were comparable.

Table 7: Percentage of 2-dose primed subjects with antibody concentrations ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ one month post-primary and one month post-booster

| Antibody | ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|----------|--------------------------------------|--------|------|--------------|--------|------|
| | Post-primary | | | Post-booster | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 97.4 | 93.4 | 99.3 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-4 | 98.0 | 94.4 | 99.6 | 100 | 97.6 | 100 |
| Anti-5 | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 100 | 97.6 | 100 |
| Anti-6B | 55.7 | 47.3 | 63.8 | 88.5 | 82.4 | 93.0 |
| Anti-7F | 96.7 | 92.5 | 98.9 | 100 | 97.7 | 100 |
| Anti-9V | 93.4 | 88.2 | 96.8 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-14 | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-18C | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 100 | 97.7 | 100 |
| Anti-19F | 92.8 | 87.4 | 96.3 | 96.2 | 91.8 | 98.6 |
| Anti-23F | 69.3 | 61.3 | 76.5 | 96.1 | 91.7 | 98.6 |

Table 8: Percentage of 3-dose primed subjects with antibody concentrations ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ one month post-primary and one month post-booster

| Antibody | ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|----------|--------------------------------------|--------|------|--------------|--------|------|
| | Post-primary | | | Post-booster | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 98.7 | 95.3 | 99.8 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-4 | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97.6 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-6B | 63.1 | 54.8 | 70.8 | 96.6 | 92.2 | 98.9 |
| Anti-7F | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-9V | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97.6 | 100 | 98.6 | 95.2 | 99.8 |
| Anti-18C | 99.3 | 96.4 | 100 | 99.3 | 96.3 | 100 |
| Anti-19F | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 98.0 | 94.2 | 99.6 |
| Anti-23F | 77.6 | 70.2 | 84.0 | 95.9 | 91.3 | 98.5 |

For the cross-reactive serotype 19A, similar ELISA antibody GMCs were observed post-primary and post-booster for the 2-dose schedule [0.14 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.12; 0.17) and 0.73 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.58; 0.92)] and the 3-dose schedule [0.19 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.16; 0.24) and 0.87 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.69; 1.11)]. The percentage of subjects with OPA titres ≥ 8 and GMTs observed post-primary and post-booster were lower in the 2-dose schedule than that in the 3-dose schedule. In both schedules, a booster response indicative of immunological priming was observed.

The clinical consequences of the lower post-primary and post-booster immune responses observed after the 2-dose primary schedule are not known.

A clinical study conducted in South Africa assessed the immunogenicity of Synflorix after 3-dose (6-10-14 weeks of age) or 2-dose (6-14 weeks of age) priming followed by a booster dose at 9-10 months of age. After primary vaccination, for the vaccine serotypes the percentages of subjects reaching

antibody threshold and with OPA titres ≥ 8 were similar after 2-dose compared to 3-dose except lower OPA percentage for serotype 14. The antibody GMCs and OPA GMTs were lower after 2-dose for most vaccine serotypes.

For the cross-reactive serotype 19A, similar percentages of subjects reaching antibody threshold and OPA titres ≥ 8 and similar antibody GMC and OPA GMT were observed post-primary in both groups. Overall, the pre-booster persistence of immune responses was lower in the 2-dose compared to the 3-dose priming group for most vaccine serotypes and was similar for serotype 19A.

Booster dose at 9-10 months of age

In the study conducted in South Africa, the booster dose given at 9-10 months of age induced marked increases in antibody GMCs and OPA GMTs for each vaccine serotype and serotype 19A in both 2-dose and 3-dose priming groups indicative of immunological priming.

Booster dose at 9-12 versus 15-18 months of age

A clinical study conducted in India assessing a booster dose given at 9-12 or 15-18 months of age in 66 and 71 children, respectively, following primary vaccination at 6, 10 and 14 weeks of age, did not suggest differences between groups in terms of antibody GMCs. Higher OPA GMTs in the group boosted at 15-18 months of age were observed for most of the vaccine serotypes and serotype 19A. However, the clinical relevance of this observation is not known.

Immune memory

In the follow-up of the European study evaluating the 2-dose and 3-dose primary vaccination schedules, the persistence of antibodies at 36-46 months of age was demonstrated in subjects that had received a 2-dose primary series followed by a booster dose with at least 83.7% of subjects remaining seropositive for vaccine serotypes and the cross-reactive serotype 19A. In subjects that had received a 3-dose primary series followed by a booster dose, at least 96.5% of the subjects remained seropositive for vaccine serotypes and 86.4% for serotype 19A. After a single dose of Synflorix, administered during the 4th year of life, as a challenge dose, the fold increase in ELISA antibody GMCs and OPA GMTs, pre to post vaccination, was similar in 2-dose primed subjects to that in 3-dose primed subjects. These results are indicative of immunological memory in primed subjects for all vaccine serotypes and the cross-reactive serotype 19A.

Unvaccinated infants and children ≥ 7 months of age

The immune responses elicited by Synflorix in previously unvaccinated older children were evaluated in three clinical studies.

The first clinical study evaluated the immune responses for vaccine serotypes and the cross-reactive serotype 19A in children aged 7-11 months, 12-23 months and 2 to 5 years:

- Children aged 7-11 months received 2 primary doses followed by a booster dose in the second year of life. The immune responses after the booster dose in this age group were generally similar to those observed after the booster dose in infants who had been primed with 3 doses below 6 months of age.
- In children aged 12-23 months, the immune responses elicited after two doses were comparable to the responses elicited after three doses in infants below 6 months of age, except for vaccine serotypes 18C and 19F as well as serotype 19A for which responses were higher in the 12-23 months children.
- In children aged 2 to 5 years that received 1 dose, the ELISA antibody GMCs were similar for 6 vaccine serotypes as well as serotype 19A than those achieved following a 3-dose vaccination schedule in infants below 6 months of age while they were lower for 4

vaccine serotypes (serotypes 1, 5, 14 and 23F). The OPA GMTs were similar or higher following a single dose than a 3-dose primary course in infants below 6 months of age, except for serotype 5.

In the second clinical study, a single dose administered four months after two catch-up doses at 12-20 months of age elicited a marked increase of ELISA GMCs and OPA GMTs (when comparing the responses pre and post the last dose), indicating that two catch-up doses provide adequate priming.

The third clinical study showed that the administration of 2 doses with a 2 month interval starting at 36-46 months of age resulted in higher ELISA antibody GMCs and OPA GMTs than those observed one month after a 3-dose primary vaccination for each vaccine serotype and the cross-reactive serotype 19A. The proportion of subjects with an ELISA antibody concentration $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ or an OPA titre ≥ 8 for each vaccine serotype was comparable or higher in the catch-up group than in the 3-dose primed infants.

Long-term persistence of antibodies has not been investigated after administration of a primary series in infants plus booster or after a 2-dose priming in older children.

In a clinical study, it has been demonstrated that Synflorix can be safely administered as a booster dose in the second year of life to children who had received 3 primary doses of 7-valent Prevenar. This study has shown that the immune responses against the 7 common serotypes were comparable to those elicited by a booster dose of 7-valent Prevenar. However, children who received 7-valent Prevenar for the primary series would not be primed against the additional serotypes contained in Synflorix (1, 5, 7F). Therefore the degree and duration of protection against invasive pneumococcal disease and otitis media due to these three serotypes in children of this age group following a single dose of Synflorix cannot be predicted.

Immunogenicity data in preterm infants

Immunogenicity of Synflorix in very preterm (gestation period of 27-30 weeks) (N=42), preterm (gestation period of 31-36 weeks) (N=82) and full term (gestation period > 36 weeks) (N=132) infants was evaluated following a 3-dose primary vaccination course at 2, 4, 6 months of age.

Immunogenicity following a fourth dose (booster dose) at 15 to 18 months of age was evaluated in 44 very preterm, 69 preterm and 127 full term infants.

One month after primary vaccination (i.e. after the third dose), for each vaccine serotype at least 92.7% of subjects achieved ELISA antibody concentrations $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ and at least 81.7% achieved OPA titres ≥ 8 except serotype 1 (at least 58.8% with OPA titres ≥ 8). Similar antibody GMCs and OPA GMTs were observed for all infants except lower antibody GMCs for serotypes 4, 5, 9V and the cross-reactive serotype 19A in very preterms and serotype 9V in preterms and lower OPA GMT for serotype 5 in very preterms. The clinical relevance of these differences is not known.

One month after the booster dose increases of ELISA antibody GMCs and OPA GMTs were seen for each vaccine serotype and the cross-reactive serotype 19A, indicative of immunological memory. Similar antibody GMCs and OPA GMTs were observed for all infants except a lower OPA GMT for serotype 5 in very preterm infants. Overall, for each vaccine serotype at least 97.6% of subjects achieved ELISA antibody concentrations $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ and at least 91.9% achieved OPA titres ≥ 8 .

Immunogenicity in special population

HIV positive (HIV+/+) infants and HIV negative infants born from HIV positive mothers (HIV+/-)

In a clinical study conducted in South Africa the immunogenicity of Synflorix administered as a 3-dose primary vaccination course (at 6, 10 and 14 weeks of age) followed by a booster dose (at 9 to 10 months of age) was assessed in 70 HIV positive (HIV+/+) infants, 91 HIV negative infants born from HIV positive mothers (HIV+/-) and 93 HIV negative infants born from HIV negative mothers (HIV-/-). Only HIV+/+ infants with WHO classification stage 1 (asymptomatic) or 2 (mild symptoms) were to be enrolled.

For most vaccine serotypes, group comparisons did not suggest any differences in post-primary immune responses between the HIV+/+ and HIV-/- groups, or the HIV+/- and HIV-/- groups, except for a trend towards a lower percentage of subjects reaching OPA titres ≥ 8 and lower OPA GMTs in the HIV+/+ group. The clinical relevance of this lower post-primary OPA response is not known. For the cross-reactive serotype 19A, the results did not suggest any differences in ELISA antibody GMCs and OPA GMTs between groups.

The booster dose of Synflorix in HIV+/+ and HIV+/- infants induced robust increases in ELISA antibody GMCs and OPA GMTs for each vaccine serotype and serotype 19A indicative of immunological priming. For most vaccine serotypes and serotype 19A, group comparisons did not suggest any differences post-booster dose in ELISA antibody GMCs and OPA GMTs between the HIV+/+ and HIV-/- groups, or the HIV+/- and HIV-/- groups.

The results for protein D suggested comparable post-primary and post-booster immune responses between groups.

In each group, persistence of the immune responses was observed at 24-27 months of age, i.e. up to 15 months following booster vaccination.

Children with sickle cell disease

A clinical study conducted in Burkina Faso assessed the immunogenicity of Synflorix administered to 146 children with SCD (haemoglobin SS disease, haemoglobin SC disease or with β -thalassaemia) compared to 143 age-matched children without SCD. Among children with SCD, 48 children <6 months of age received primary vaccination at 8, 12 and 16 weeks of age, followed by a booster dose at 9-10 months of age, 50 children aged 7-11 months and 48 aged 12-23 months started catch-up vaccination according to their age. The immune response to Synflorix for each of the vaccine serotypes and serotype 19A, as well as for protein D, did not appear to be influenced by SCD.

Children with splenic dysfunction

Immunogenicity and safety of Synflorix were assessed in a limited number of primed or unprimed subjects with congenital or acquired asplenia, splenic dysfunction or complement deficiencies: 6 subjects 2-5 years of age and 40 subjects 6-17 years of age (Synflorix is indicated up to 5 years of age). Synflorix was shown to be immunogenic and no new safety concerns were observed in this study.

Immunogenicity of Synflorix containing the preservative 2-phenoxyethanol (2-PE)

Immunogenicity of Synflorix containing the preservative 2-PE (presented in a 4-dose container) was assessed in healthy infants vaccinated at 6, 10 and 18 weeks of age and compared to those receiving Synflorix without added preservative (160 enrolled subjects per group).

Immune responses were compared using non-inferiority criteria in terms of antibody GMC ratio (GMC from group of subjects receiving Synflorix without 2-PE over GMC from group of subjects receiving Synflorix with 2-PE) for each of the 10 vaccine serotypes and for the cross-reactive serotype 19A.

Non-inferiority was demonstrated as the upper limit of the 2-sided 95% CI of the antibody GMC ratios was below 2 for each of the 10 vaccine serotypes and for serotype 19A. In addition, OPA GMTs were in same ranges for both groups.

Preclinical safety data

Studies with an 11-valent vaccine formulation representative for Synflorix revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Shelf Life

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package, in order to protect from light.

Multidose vial

For storage conditions after first opening see section “Special precautions for disposal and other handling”.

Nature and contents of container

Synflorix is presented:

- in vials (type I glass) for 1 dose (0.5 ml) with a stopper (butyl rubber). Pack sizes of 1, 10 or 100.
- in vials (type I glass) for 2 doses (1 ml) with a stopper (butyl rubber). Pack size of 100.
- In vials (type I glass) for 4 doses (2 ml) with a stopper (butyl rubber). Pack size of 10 or 100.

Special precautions for disposal and other handling

Synflorix is a turbid white suspension. A fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed upon storage of the vial. This does not constitute a sign of deterioration.

The content of the vial should be inspected visually both before and after shaking for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance prior to administration.

In the event of either being observed, discard the vaccine.

The vaccine should be allowed to reach room temperature before use.

The vaccine should be well shaken before use.

After first opening of multidose vial

2-dose vial

After first opening of the 2-dose vial, immediate use is recommended.

If not used immediately, the remaining vaccine should be maintained between 2°C to 8°C and protected from the sunlight. The 2-dose vial must be discarded at the end of each immunisation session or after 6 hours from first opening, whichever comes first.

4-dose vial

Once opened, multidose vial should be kept in a refrigerator (2°C – 8°C).

The 4-dose vial of Synflorix from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunisation session may be used in subsequent immunisation sessions for up to a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO policy

statement: The use of opened multidose vials in subsequent immunisation sessions.

WHO/V&B/00.09):

- The expiry date has not passed;
- The vaccines are stored under appropriate cold chain conditions;
- The vaccine vial septum has not been submerged in water;
- Aseptic technique has been used to withdraw all doses;
- The vaccine vial monitor (VVM), if attached, has not reached the discard point.

When using a multidose vial, each 0.5 ml dose should be withdrawn using a sterile needle and syringe. As with other vaccines, a dose of vaccine should be withdrawn under aseptic conditions and precautions taken to avoid contamination of the contents.

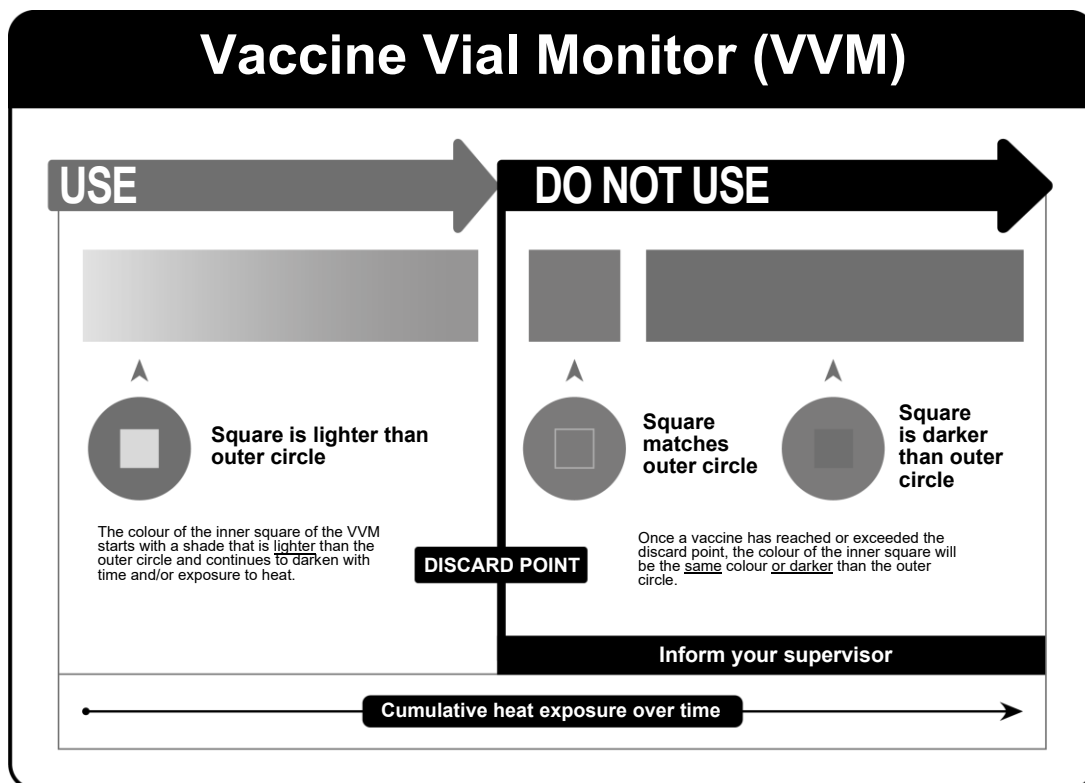
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Vaccine Vial Monitor (see VVM infographic at the end of the leaflet)

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is either part of the label or the vial cap used for all Synflorix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the vial for 1 dose (0.5 ml) and 4 doses (2 ml) or on the vial cap for 2 doses (1 ml) of vaccine is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the inner square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the inner square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event Synflorix has not been stored in compliance with the storage instructions.



For further information, please contact the manufacturer.

Prevenar is a trade mark owned by Pfizer. Synflorix is a trade mark owned by or licensed to the GSK group of companies.

WHO Product Information

Version number: GDS017/WHO Product Information 16 / Date of issue: 31/05/2021

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

INFORMATION PRODUIT OMS

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension pour préparations injectables
Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (adsorbé)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient 1 microgramme de polysaccharide pour les sérotypes 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} et 23F^{1,2} et 3 microgrammes de polysaccharide pour les sérotypes 4^{1,2}, 18C^{1,3} et 19F^{1,4}.

| | |
|--|----------------------------------|
| ¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium | 0,5 milligramme Al ³⁺ |
| ² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée d' <i>Haemophilus influenzae</i> non typable) | 9-16 microgrammes |
| ³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique | 5-10 microgrammes |
| ⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique | 3-6 microgrammes |

Excipients :

Flacons contenant 1 dose ou 2 doses :
Chlorure de sodium, eau pour injections.

Flacon contenant 4 doses :
Chlorure de sodium, 2-phénoxyéthanol (5 milligrammes), eau pour injections.

Synflorix se présente sous forme de suspension blanche trouble. Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore limpide peut être observé durant le stockage du flacon.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Immunisation active contre les infections invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques » pour les informations sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.

Synflorix doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des maladies pneumococciques dans les différents groupes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie dans les différentes zones géographiques.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois :

Primovaccination en trois doses

Le schéma de primovaccination recommandé pour garantir une protection optimale comporte quatre doses de 0,5 ml chacune. Chez le nourrisson, la primovaccination comporte trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois, avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.

Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée 6 mois au moins après la dernière dose de primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (de préférence entre l'âge de 12 et 15 mois) (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

Primovaccination en deux doses

Sinon, lorsque Synflorix est administré dans le cadre d'un programme de vaccinations infantiles de routine, un schéma comportant trois doses de 0,5 ml chacune peut être utilisé. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines et une seconde 2 mois plus tard. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée 6 mois au moins après la dernière dose de la primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (de préférence entre 12 et 15 mois) (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Nourrissons et enfants ≥ 7 mois non vaccinés :

- Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : le schéma de primovaccination comporte deux doses de primovaccination de 0,5 ml administrées à intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au cours de la deuxième année de vie avec un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière dose de la primovaccination.
- Enfants âgés de 12 mois à 5 ans : le schéma de primovaccination comporte deux doses de 0,5 ml administrées à intervalle d'au moins 2 mois entre chaque dose.

Les recommandations officielles doivent être prises en compte pour la vaccination par Synflorix (pour les prématurés, voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

Il est recommandé que les sujets qui reçoivent une première dose de Synflorix terminent le schéma de vaccination complet avec Synflorix.

Populations particulières

Chez les personnes dont les affections sous-jacentes prédisposent à une infection invasive pneumococcique (telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], la drépanocytose ou la dysfonction splénique), Synflorix peut être administré conformément aux schémas mentionnés ci-dessus, si ce n'est qu'un schéma en 3 doses doit être administré en primovaccination chez les nourrissons démarrant la vaccination avant l'âge de 6 mois (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Synflorix chez les enfants âgés de plus de 5 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons ou le muscle deltoïde chez les jeunes enfants.

Contre-indications

Synflorix ne doit pas être administré chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (voir rubrique Composition qualitative et quantitative).

Comme avec les autres vaccins, l'administration de Synflorix doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu. Cependant, la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La bonne pratique clinique consiste à faire précéder la vaccination d'une anamnèse (en particulier en ce qui concerne les vaccinations précédentes et la survenue éventuelle d'événements indésirables) et d'un examen clinique.

Avant la vaccination

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le rare cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte lors de l'administration du schéma de primovaccination à de grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et notamment chez les nourrissons ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. Le bénéfice de la vaccination étant élevé chez ces nourrissons, la vaccination ne doit pas être suspendue ou reportée.

Synflorix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de données sur l'administration sous-cutanée de Synflorix.

Chez les enfants à partir de 2 ans, une syncope (évanouissement) peut se produire après ou même avant toute vaccination en réponse d'origine psychique à l'injection par aiguille. Il est important de pratiquer les injections dans un endroit permettant d'éviter les blessures liées à l'évanouissement.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Synflorix doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombopénie ou des troubles de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après une injection intramusculaire chez ces sujets.

Information sur la protection conférée par le vaccin

Les recommandations officielles pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et l'*Haemophilus influenzae* de type b doivent également être suivies.

Il n'y a pas de preuve suffisante quant à une protection de Synflorix contre des sérotypes pneumococciques non inclus dans le vaccin excepté pour le sérotype 19A par réaction croisée (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ») ou contre l'*Haemophilus influenzae* non typable. Synflorix ne protège pas contre d'autres micro-organismes.

Comme pour tout vaccin, Synflorix peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés contre les infections pneumococciques invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues aux sérotypes vaccinaux et au sérotype 19A par réaction croisée. De plus, les otites moyennes et les pneumonies étant dues à de nombreux micro-organismes autres que les sérotypes vaccinaux de *Streptococcus pneumoniae*, la protection globale attendue contre ces maladies est limitée et nettement plus faible que la protection contre les maladies invasives causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Dans les études cliniques, Synflorix a induit une réponse immunitaire pour les dix sérotypes contenus dans le vaccin, mais le taux de réponse variait selon les sérotypes. La réponse immunitaire fonctionnelle aux sérotypes 1 et 5 a été d'une amplitude plus faible que celle observée avec les autres sérotypes vaccinaux. On ne sait pas si la réponse immunitaire fonctionnelle plus faible contre les sérotypes 1 et 5 pourrait entraîner une efficacité protectrice plus faible contre les infections invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues à ces sérotypes (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Les enfants doivent recevoir le schéma de vaccination de Synflorix adapté à leur âge déterminé au moment de l'initiation de la primovaccination (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Traitement immunosuppresseur et immunodéficience

La réponse en anticorps à la vaccination peut être diminuée chez les enfants dont la fonction immunitaire est altérée en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'une anomalie génétique, de

l'infection par le VIH, d'une exposition prénatale à un traitement par antirétroviraux et/ou au VIH ou pour d'autres causes.

Il existe des données concernant la sécurité d'emploi et l'immunogénicité de Synflorix chez les enfants infectés par le VIH (asymptomatiques ou avec symptômes légers selon la classification de l'OMS), chez les enfants séronégatifs nés de mères séropositives, chez les enfants atteints de drépanocytose et chez les enfants souffrant de dysfonction splénique (voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques ». Les données de sécurité d'emploi et d'immunogénicité de Synflorix ne sont pas disponibles pour les personnes incluses dans d'autres groupes immunodéprimés spécifiques et la vaccination dans ces groupes à haut risque doit être envisagée au cas par cas (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne remplace pas l'utilisation des vaccins pneumococciques polysidiques à 23 valences chez les enfants âgés de 2 ans ou plus et présentant des pathologies particulières (telles qu'une drépanocytose, une asplénie, une infection par le VIH, une maladie chronique, ou ceux qui présentent une autre affection immunosuppressive) leur conférant un haut risque de maladie invasive à *Streptococcus pneumoniae*. Les enfants à risque âgés de 24 mois ou plus et ayant déjà reçu Synflorix doivent recevoir un vaccin pneumococcique polysidique à 23 valences lorsque celui-ci est recommandé. L'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué (Synflorix) et le vaccin pneumococcique polysidique à 23 valences ne doit pas être inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de donnée disponible sur une éventuelle diminution de la réponse immunitaire induite lors de l'administration ultérieure de doses de vaccin pneumococcique polysidique ou de vaccin pneumococcique conjugué chez des enfants ayant reçu une primovaccination par Synflorix.

Utilisation prophylactique d'antipyrétiques

L'administration prophylactique d'antipyrétiques avant ou immédiatement après l'administration des vaccins peut diminuer l'incidence et l'intensité des réactions fébriles après la vaccination. Les données cliniques générées avec le paracétamol et l'ibuprofène suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire l'incidence des réactions fébriles, alors que l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène a montré un effet limité dans la réduction de l'incidence des réactions fébriles. Les données cliniques suggèrent que le paracétamol pourrait réduire la réponse immunitaire à Synflorix. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

L'utilisation d'antipyrétiques prophylactiques est recommandée :

- pour les enfants recevant simultanément Synflorix et un vaccin coquelucheux à germes entiers, en raison du taux plus élevé de réactions fébriles (voir rubrique « Effets indésirables »).
- pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre.

Le traitement antipyrétique doit être instauré selon les recommandations locales.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation avec d'autres vaccins

Synflorix peut être co-administré avec les vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant DTCa-HepB, PVI/Hib et DTCE/HepB/Hib) : vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin contre l'hépatite B (HepB), vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), vaccin *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux à germes entiers (DTCE), vaccin rougeole, oreillons, rubéole (ROR), vaccin varicelleux (V), vaccin méningococcique C conjugué (vaccins conjugués à la protéine CRM₁₉₇ et à l'anatoxine tétanique), vaccin méningococcique A, C, W-135 et Y conjugué (conjugué à l'anatoxine tétanique), vaccin poliomyélitique oral (VPO) et vaccin oral contre le rotavirus. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

Les études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas modifiés, à l'exception de la réponse au poliovirus de type 2 inactivé, pour lequel des résultats inconsistants ont été observés dans les études (séroprotection variant de 78 % à 100 %). De plus, lorsque le vaccin méningococcique A, C, W-135 et Y conjugué (conjugué à

l'anatoxine tétanique) a été administré simultanément avec une dose de rappel de Synflorix au cours de la deuxième année de vie d'enfants primovaccinés avec 3 doses de Synflorix, une moyenne géométrique de concentrations (MGC) et une moyenne géométrique des titres (MGT) par test OPA (activité fonctionnelle opsonisante) en anticorps plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C). L'administration concomitante n'a eu aucune répercussion sur les neuf autres sérotypes pneumococciques. Une augmentation de la réponse immunitaire au conjugué Hib-anatoxine tétanique et aux antigènes diphtériques et tétaniques a été observée. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Utilisation avec des antipyrétiques en traitement prophylactique

Les données cliniques suggèrent que l'administration de paracétamol en traitement prophylactique, utilisé pour réduire la survenue de possibles réactions fébriles post-vaccination, pourrait réduire la réponse immunitaire à Synflorix. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Grossesse et allaitement

Synflorix n'étant pas destiné à être administré chez l'adulte, il n'existe pas de données pertinentes sur son utilisation chez la femme pendant la grossesse ou l'allaitement et il n'a pas été mené d'études de reproduction pertinentes chez l'animal.

Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'évaluation de la sécurité de Synflorix s'est fondée sur des études cliniques impliquant l'administration de 63 905 doses de Synflorix en primovaccination à 22 429 enfants sains et 137 prématurés. De plus, 19 466 enfants et 116 prématurés ont reçu une dose de rappel de Synflorix au cours de leur deuxième année de vie. La sécurité a également été évaluée chez 435 enfants auparavant non vaccinés de 2 à 5 ans, parmi lesquels 285 ont reçu 2 doses de Synflorix. Dans toutes les études, Synflorix a été administré simultanément avec les vaccins pédiatriques recommandés.

Chez les nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquentes observées après la primovaccination ont été une rougeur au site d'injection et une irritabilité, qui sont survenues après environ 41 % et 55 % respectivement de toutes les doses. Après la vaccination de rappel, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient également la douleur au site d'injection et l'irritabilité, survenues respectivement dans environ 51 % et 53 % des cas. La majorité de ces réactions a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été observée après l'administration des doses suivantes du schéma de primovaccination.

La réactogénicité locale du programme de primovaccination était similaire chez les nourrissons de moins de 12 mois et chez les enfants de plus de 12 mois, sauf pour la douleur au site d'injection, dont l'incidence augmentait avec l'âge : la douleur a été signalée chez plus de 39 % des nourrissons de moins de 12 mois et chez plus de 58 % des enfants de plus de 12 mois.

Après la vaccination de rappel, les enfants de plus de 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au site d'injection par rapport aux proportions constatées chez les nourrissons lors de la primovaccination avec Synflorix.

Après une vaccination de rattrapage chez des enfants âgés de 12 à 23 mois, une urticaire a été signalée plus fréquemment (effet indésirable peu fréquent) par rapport aux proportions constatées chez les nourrissons lors de la primovaccination et de la vaccination de rappel.

La réactogénicité a été plus élevée chez les enfants recevant simultanément un vaccin coquelucheux à germes entiers. Dans une étude clinique, les enfants ont reçu Synflorix (N = 603) ou Prevenar 7-valent (N = 203) avec un vaccin DTcCe. Après la primovaccination, une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et $> 39^{\circ}\text{C}$ a été rapportée respectivement chez 86,1 % et 14,7 % des enfants ayant reçu Synflorix et 82,9 % et 11,6 % des enfants vaccinés avec Prevenar 7-valent.

Dans les études cliniques comparatives, l'incidence d'événements indésirables locaux et systémiques rapportés dans les 4 jours suivant chaque dose de vaccination a été comparable à celle observée après la vaccination avec Prevenar 7-valent.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les réactions indésirables (pour toutes les classes d'âge) ont été classifiées par fréquences.

Les fréquences sont définies comme :

- Très fréquent : ($\geq 1/10$)
- Fréquent : ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare : ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare : ($< 1/10\ 000$)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre de gravité décroissante.

| Classe de système d'organe | Fréquence | Réactions indésirables |
|---|---------------|--|
| Essais cliniques | | |
| Affections du système immunitaire | Rare | Réactions allergiques (telles qu'eczéma, dermatite allergique, dermatite atopique) |
| | Très rare | Angioedème |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Perte d'appétit |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Irritabilité |
| | Peu fréquent | Pleurs anormaux |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Somnolence |
| | Rare | Convulsions (y compris convulsions fébriles) |
| Affections vasculaires | Très rare | Maladie de Kawasaki |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Peu fréquent | Apnée chez les grands prématurés (≤ 28 semaines de gestation) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») |
| Affections gastro-intestinales | Peu fréquent | Diarrhée, vomissements |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Éruption cutanée |
| | Rare | Urticaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal (âge < 2 ans), douleur, rougeur, gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal (âge < 2 ans), réactions au site d'injection, par ex. induration |
| | Peu fréquent | Réactions au site d'injection, par ex. hématome, hémorragie et nodule |
| <i>Réactions indésirables supplémentaires observées après la vaccination de rappel suite à la primovaccination ou après une vaccination de rattrapage :</i> | | |

| | | |
|---|--------------|---|
| Affections du système nerveux | Peu fréquent | Céphalées (âge 2 à 5 ans) |
| Affections gastro-intestinales | Peu fréquent | Nausées (âge 2 à 5 ans) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal (âge 2 à 5 ans) |
| | Peu fréquent | Fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal (âge < 2 ans), fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ au niveau rectal (âge 2 à 5 ans), réactions au site d'injection, par ex. gonflement diffus du membre injecté, parfois impliquant l'articulation voisine, prurit |
| Données de pharmacovigilance | | |
| Affections du système immunitaire | Très rare | Anaphylaxie |
| Affections du système nerveux | Rare | Épisode d'hypotonie-hyporéactivité |

Populations particulières

La sécurité d'emploi de Synflorix a été évaluée chez 83 enfants séropositifs (VIH+/+) (asymptomatiques ou avec symptômes légers selon la classification de l'OMS), 101 enfants séronégatifs nés de mères séropositives (VIH+/-) et 50 enfants atteints de drépanocytose recevant une primovaccination. Parmi ceux-ci, 76, 96 et 49 enfants respectivement ont reçu une dose de rappel. La sécurité d'emploi de Synflorix a également été évaluée chez 50 enfants souffrant de drépanocytose commençant la vaccination à 7-11 mois, tous recevant la dose de rappel, et chez 50 enfants souffrant de drépanocytose commençant la vaccination à 12-23 mois. Les résultats suggèrent une réactogénicité et un profil de sécurité de Synflorix comparables entre ces groupes à haut risque et ces enfants sains.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Données épidémiologiques

Les 10 sérotypes de pneumocoques inclus dans ce vaccin constituent les principaux sérotypes à l'origine de maladies en Europe, recouvrant environ 56 % à 90 % des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants de moins de 5 ans. Dans cette classe d'âge, les sérotypes 1, 5 et 7F représentent 3,3 % à 24,1 % des IIP en fonction du pays et de la période étudiés.

La pneumonie de diverses étiologies est une cause majeure de morbidité et de mortalité infantiles dans le monde entier. Les études prospectives ont estimé que *Streptococcus pneumoniae* était responsable de 30 à 50 % des cas de pneumonie.

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une maladie infantile courante aux étiologies différentes. Les bactéries peuvent être responsables de 60 % à 70 % des épisodes cliniques d'OMA. Les souches *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* non typable sont les causes les plus courantes d'OMA bactérienne dans le monde.

Efficacité et efficacité sur le terrain dans les études cliniques

Dans un essai clinique à grande échelle, contrôlé, randomisé en grappes, en double aveugle, de phase III/IV mené en Finlande (FinIP), des enfants ont été randomisés en 4 groupes en fonction des deux schémas de vaccination des nourrissons [primovaccination par 2 doses (administrées à 3 et 5 mois) ou par 3 doses (administrées à 3, 4 et 5 mois), suivies d'une dose de rappel à partir de l'âge de 11 mois] pour recevoir soit Synflorix (2/3 des grappes), soit un vaccin contre l'hépatite comme contrôle (1/3 des

grappes). Dans les cohortes de vaccination de rattrapage, des enfants âgés de 7 à 11 mois lors de l'administration de la première dose vaccinale ont reçu Synflorix ou un vaccin témoin contre l'hépatite B selon un schéma de primovaccination par 2 doses, suivi d'une dose de rappel, et des enfants âgés de 12 à 18 mois lors de l'administration de la première dose vaccinale ont reçu 2 doses soit de Synflorix, soit d'un vaccin témoin contre l'hépatite A. Le suivi moyen, à partir de la première vaccination, était de 24 à 28 mois pour les infections invasives et les pneumonies diagnostiquées à l'hôpital. Dans un sous-groupe de cette étude, les nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de 21 mois environ en vue d'évaluer l'impact sur le portage nasopharyngé et les OMA diagnostiquées par un médecin qui étaient rapportées par les parents.

Dans un essai clinique à grande échelle, randomisé, en double aveugle, de phase III (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS) mené en Argentine, au Panama et en Colombie, des nourrissons sains âgés de 6 à 16 semaines ont reçu soit Synflorix, soit un vaccin témoin contre l'hépatite B à l'âge de 2, 4 et 6 mois, suivi respectivement de Synflorix ou d'un vaccin témoin contre l'hépatite A entre l'âge de 15 et 18 mois.

Infections invasives à pneumocoque (incluant septicémie, méningite, pneumonie bactériémique et bactériémie)

Efficacité sur le terrain / efficacité dans la cohorte de nourrissons de moins de 7 mois au moment de l'inclusion

L'efficacité du vaccin sur le terrain ou l'efficacité du vaccin (EV) a été démontrée dans la prévention des IIP confirmées par culture causées par les sérotypes de pneumocoques du vaccin quand Synflorix était administré aux nourrissons selon le schéma 2+1 ou 3+1 dans FinIP ou selon le schéma 3+1 dans COMPAS (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de cas d'IIP avec sérotypes du vaccin et efficacité du vaccin sur le terrain (FinIP) ou l'efficacité du vaccin (COMPAS) chez les nourrissons de moins de 7 mois au moment de l'inclusion, ayant reçu au moins une dose de vaccin (cohorte de nourrissons vaccinés au total)

| Type d'IIP | FinIP | | | | | COMPAS | | |
|--|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|----------------------|-------------|--------------------------------------|
| | Nb de cas d'IIP | | | EV (IC 95 %) | | Nb de cas d'IIP | | EV (IC 95 %) |
| | Synflorix Schéma 3+1 | Synflorix Schéma 2+1 | Contrôle ⁽²⁾ | Schéma 3+1 | Contrôle 2+1 | Synflorix Schéma 3+1 | Contrôle | Schéma 3+1 |
| | N 10 273 | N 10 054 | N 10 200 | | | N 11 798 | N 11 799 | |
| IPP avec sérotype du vaccin ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100 % ⁽³⁾ (82,8 ; 100) | 91,8 % ⁽⁴⁾ (58,3 ; 99,6) | 0 | 18 | 100 % ⁽⁵⁾ (77,3 ; 100) |
| IPP avec sérotype 6B | 0 | 0 | 5 | 100 % (54,9 ; 100) | 100 % (54,5 ; 100) | 0 | 2 | - |
| IPP avec sérotype 14 | 0 | 0 | 4 | 100 % (39,6 ; 100) | 100 % (43,3 ; 100) | 0 | 9 | 100 % (49,5 ; 100) |

IIP Infection invasive à pneumocoque

EV Efficacité du vaccin sur le terrain (FinIP) ou efficacité du vaccin (COMPAS)

N Nombre de patients par groupe

IC Intervalle de confiance

(1) Dans FinIP, à l'exception des sérotypes 6B et 14, les cas d'IIP avec sérotype du vaccin confirmés par culture comprenaient les souches 7F (1 cas dans les grappes Synflorix 2+1), 18C, 19F et 23F (1 cas de chaque dans chaque grappe de contrôle). Dans COMPAS, les sérotypes 5 (2 cas), 18C (4 cas) et 23F (1 cas) ont été détectés dans le groupe témoin en plus des sérotypes 6B et 14.

(2) Les 2 groupes de grappes de contrôles de nourrissons ont été regroupés.

(3) p-value<0,0001

(4) p-value=0,0009

(5) dans la cohorte ATP, l'EV était de 100 % (IC 95 % : 74,3-100 ; 0 versus 16 cas)

Dans FinIP, l'EV totale observée contre les IIP confirmées par culture était de 100 % (IC 95 % : 85,6-100,0 ; 0 versus 14 cas) pour le schéma 3+1, 85,8 % (IC 95 % : 49,1-97,8 ; 2 versus 14 cas) pour le schéma 2+1 et 93,0 % (IC 95 % : 74,9-98,9 ; 2 versus 14 cas) quel que soit le schéma de primovaccination. Dans COMPAS, elle était de 66,7 % (IC 95 % : 21,8-85,9 ; 7 versus 21 cas).

Efficacité sur le terrain après vaccination de rattrapage

Parmi les 15 447 enfants des cohortes de vaccination de rattrapage, aucun cas d'IIP confirmée par culture n'a été constaté dans les groupes Synflorix alors que 5 cas d'IIP avec sérotype du vaccin ont été observés dans les groupes contrôle (sérotypes 4, 6B, 7F, 14 et 19F).

Pneumonie

L'efficacité contre la pneumonie a été évaluée dans l'étude COMPAS. La durée moyenne du suivi à partir de 2 semaines après l'administration de la troisième dose dans la cohorte ATP (*according to protocol*) était de 23 mois (intervalle de 0 à 34 mois) pour l'analyse intermédiaire et de 30 mois (intervalle de 0 à 44 mois) pour l'analyse de fin d'étude. Au terme de cette période de suivi de la cohorte ATP, l'âge moyen était de 29 mois (intervalle de 4 à 41 mois) pour l'analyse intermédiaire et de 36 mois (intervalle de 4 à 50 mois) pour l'analyse de fin d'étude. La proportion de sujets ayant reçu la dose de rappel dans la cohorte ATP s'élevait à 92,3 % dans les deux analyses.

L'efficacité de Synflorix contre les premiers épisodes de pneumonie extrahospitalière (PEH) d'origine bactérienne probable survenant à partir de 2 semaines après l'administration de la troisième dose a été démontrée dans la cohorte ATP ($p \leq 0,002$) dans l'analyse intermédiaire (déclenchée par un nombre d'événements ; objectif principal).

La PEH d'origine bactérienne probable (PEH-B) est définie comme tout cas de PEH confirmée radiologiquement soit avec consolidation alvéolaire/épanchement pleural à la radio thoracique, soit avec infiltrats non alvéolaires mais avec protéine C-réactive (CRP) ≥ 40 mg/l.

L'efficacité du vaccin contre la PEH-B observée lors de l'analyse intermédiaire est illustrée ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Nombres et pourcentages de sujets présentant un premier épisode de PEH-B à partir de 2 semaines après l'administration de la 3^e dose de Synflorix ou du vaccin témoin, et efficacité du vaccin (cohorte ATP)

| Synflorix N=10 295 | | Vaccin témoin N=10 201 | | Efficacité du vaccin |
|-----------------------|---------|---------------------------|---------|----------------------------------|
| n | % (n/N) | n | % (n/N) | |
| 240 | 2,3 % | 304 | 3,0 % | 22,0 % (IC 95 % : 7,7 ; 34,2) |

N nombre de sujets par groupe

n/% nombre/pourcentage de sujets rapportant un premier épisode de PEH-B à tout moment à partir de 2 semaines après l'administration de la 3^e dose

IC intervalle de confiance

Dans l'analyse intermédiaire (cohorte ATP), l'efficacité du vaccin était de 25,7 % (IC 95 % : 8,4 ; 39,6) contre les premiers épisodes de PEH avec consolidation alvéolaire ou épanchement pleural (PEH-C, définition de l'OMS) et de 6,7 % (IC 95 % : 0,7 ; 12,3) contre les premiers épisodes de PEH cliniquement suspecte adressée pour une radiographie.

Lors de l'analyse de fin d'étude (cohorte ATP), l'efficacité du vaccin (contre les premiers épisodes) était de 18,2 % (IC 95 % : 4,1 ; 30,3) pour la PEH-B, de 22,4 % (IC 95 % : 5,7 ; 36,1) pour la PEH-C et de 7,3 % (IC 95 % : 1,6 ; 12,6) pour la PEH cliniquement suspecte adressée pour une radiographie. L'efficacité se montait à 100 % (IC 95 % : 41,9 ; 100) contre l'empyème ou la pneumonie à pneumocoque bactériémique attribuable aux sérotypes vaccinaux. La protection contre la PEH-B

avant la dose de rappel et au moment ou après la dose de rappel était de 13,6 % (IC 95 % : -11,3 ; 33,0) et 21,7 % (IC 95 % : 3,4 ; 36,5), respectivement. Pour la PEH-C, elle s'élevait respectivement à 15,1 % (IC 95 % : -15,5 ; 37,6) et à 26,3 % (IC 95 % : 4,4 ; 43,2).

La diminution des cas de PEH-B et de PEH-C était maximale chez les enfants < 36 mois (efficacité vaccinale de 20,6 % (IC 95 % : 6,5 ; 32,6) et 24,2 % (IC 95 % : 7,4 ; 38,0), respectivement). Les résultats d'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de plus de 36 mois suggèrent un déclin de la protection. La persistance de la protection contre la PEH-B et la PEH-C au-delà de l'âge de 36 mois n'est pas établie à ce jour.

Les résultats de l'étude COMPAS, menée en Amérique latine, doivent être interprétés avec prudence en raison de possibles différences quant à l'épidémiologie de la pneumonie entre différentes zones géographiques.

Dans l'étude FinIP, l'efficacité du vaccin sur le terrain en termes de réduction des cas de pneumonie diagnostiquée à l'hôpital (identifiée sur la base des codes de l'ICD 10 pour la pneumonie) s'élevait à 26,7 % (IC 95 % : 4,9 ; 43,5) dans le schéma 3+1 chez les nourrissons et à 29,3 % (IC 95 % : 7,5 ; 46,3) dans le schéma 2+1 chez les nourrissons. Pour la vaccination de rattrapage, l'efficacité du vaccin était de 33,2 % (IC 95 % : 3,0 ; 53,4) dans la cohorte des 7-11 mois et de 22,4 % (IC 95 % : -8,7 ; 44,8) dans la cohorte des 12-18 mois.

Otite moyenne aiguë (OMA)

Deux études d'efficacité, COMPAS et POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) ont été conduites avec des vaccins pneumococciques conjugués contenant la protéine D : respectivement Synflorix et un vaccin expérimental conjugué à 11 valences (contenant en plus le sérotype 3).

Dans COMPAS, 7 214 sujets [cohorte totale vaccinée (CTV)] ont été inclus dans l'analyse d'efficacité contre l'OMA dont 5 989 sujets étaient dans la cohorte ATP (Tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre l'OMA⁽¹⁾ dans COMPAS

| Type ou étiologie de l'OMA | Efficacité du vaccin (IC 95 %) |
|--|---|
| | ATP ⁽²⁾ |
| OMA clinique | 16,1 % (-1,1 ; 30,4) ⁽³⁾ |
| Quel que soit le sérotype pneumococcique | 56,1 % (13,4 ; 77,8) |
| 10 sérotypes pneumococciques vaccinaux | 67,1 % (17,0 ; 86,9) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> non typable (HiNT) | 15,0 % ⁽⁴⁾ (-83,8 ; 60,7) |

CI Intervalle de confiance

(1) Premier épisode

(2) Période de suivi d'un maximum de 40 mois débutant 2 semaines après la troisième dose de primovaccination

(3) Non statistiquement significatif sur des critères prédéfinis (p=0,032 unilatéral). Cependant, dans la cohorte CTV, l'efficacité vaccinale sur le premier épisode clinique d'OMA était de 19 % (IC 95 % : 4,4 ; 31,4).

(4) Non statistiquement significatif.

Dans une autre grande étude randomisée en double aveugle (POET) menée en République tchèque et en Slovaquie, 4 907 nourrissons (cohorte ATP) ont reçu soit le vaccin expérimental 11-valent (11Pn-PD) contenant les 10 sérotypes de Synflorix (avec le sérotype 3, pour lequel l'efficacité n'a pas été démontrée), soit un vaccin de contrôle (vaccin contre l'hépatite A) selon un schéma de vaccination 3, 4, 5 et 12-15 mois.

L'efficacité du vaccin 11-valent contre le premier épisode d'OMA due à un sérotype vaccinal a été de 52,6 % (IC à 95 % : 35,0 ; 65,5). L'efficacité spécifique à chaque sérotype contre le premier épisode d'OMA a été démontrée pour les sérotypes 6B (86,5 %, IC à 95 % : 54,9 ; 96,0), 14 (94,8 %, IC à 95 % : 61,0 ; 99,3), 19F (43,3 %, IC à 95 % : 6,3 ; 65,4) et 23F (70,8 %, IC à 95 % : 20,8 ; 89,2). Pour les autres sérotypes vaccinaux, le nombre de cas d'OMA a été trop limité pour permettre de tirer une conclusion sur l'efficacité. L'efficacité contre les épisodes d'OMA provoquée par tout sérotype de pneumocoque était de 51,5 % (IC 95 % : 36,8 ; 62,9). L'efficacité du vaccin contre le premier épisode d'OMA à HiNT était de 31,1 % (IC 95 % : -3,7 ; 54,2, non significatif). L'efficacité contre tout épisode d'OMA à HiNT était de 35,3 % (IC 95 % : 1,8 ; 57,4). L'efficacité estimée du vaccin contre les épisodes cliniques d'otite moyenne, toutes causes confondues, était de 33,6 % (IC 95 % : 20,8 ; 44,3).

Sur la base de la comparaison immunologique de la réponse vaccinale fonctionnelle (OPA) à Synflorix et de la formulation 11-valence utilisée dans l'étude POET, il est attendu que Synflorix confère une efficacité protectrice comparable contre les OMA à pneumocoque.

L'incidence des OMA dues à d'autres bactéries pathogènes ou à des sérotypes non vaccinaux/non apparentés, n'a pas augmenté ni dans COMPAS (sur la base du faible nombre de cas rapportés), ni dans l'étude POET.

L'efficacité sur le terrain contre une OMA diagnostiquée par un médecin et rapportée par les parents a été étudiée dans un sous-groupe de l'étude FinIP. L'efficacité vaccinale sur le terrain pour le critère OMA était de 6,1 % (IC 95 % : -2,7 ; 14,1) pour le schéma en 3+1 et de 7,4 % (IC 95 % : -2,8 ; 16,6) pour le schéma en 2+1 dans la cohorte des nourrissons vaccinés.

Impact sur le portage nasopharyngé

L'effet de Synflorix sur le portage nasopharyngé a été étudié dans 2 études randomisées en double aveugle avec un contrôle inactif : dans un sous-groupe de l'étude FinIP en Finlande (5 023 sujets) et dans COMPAS (1 700 sujets).

A la fois dans COMPAS et dans un sous-groupe de l'étude finlandaise, Synflorix a réduit le portage des types vaccinaux avec une augmentation apparente des sérotypes non vaccinaux (à l'exception des types apparentés) observée après la dose de rappel. Les résultats n'étaient pas toujours statistiquement significatifs dans les différentes analyses de COMPAS. Cependant, dans l'ensemble, il y avait une tendance à la diminution du portage global de pneumocoques.

Dans les deux études, il y a eu une diminution significative des sérotypes 6B et 19F pris isolément. Dans le sous-groupe de l'étude finlandaise, une diminution significative a également été observée individuellement pour les sérotypes 14, 23F et, dans le schéma de primovaccination en 3 doses, pour le sérotype apparenté 19A par réaction croisée.

Dans une étude clinique, l'impact sur le portage nasopharyngé a été évalué chez des enfants séropositifs (N = 83) et des enfants séronégatifs nés de mères séropositives (N = 101) et comparé à des enfants séronégatifs nés de mères séronégatives (N = 100). L'exposition ou l'infection par le VIH n'a pas semblé modifier l'effet de Synflorix sur le portage pneumococcique jusqu'à l'âge de 24-27 mois, c.-à-d. jusqu'à 15 mois après la vaccination de rappel.

Efficacité sur le terrain lors de la surveillance post-commercialisation

Au Brésil, Synflorix a été introduit dans le programme national de vaccination (PNV) chez les nourrissons selon un schéma 3+1 (à 2, 4 et 6 mois avec une dose de rappel à 12 mois) avec une campagne de rattrapage chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Sur la base d'une surveillance de près de 3 ans après l'introduction de Synflorix, une étude cas-témoins appariés a montré une diminution significative des IIP confirmées par culture ou PCR dues à tout type de sérotypes vaccinaux, et des IIP dues aux sérotypes isolés 6B, 14 et 19A.

Tableau 4 : Résumé de l'efficacité sur le terrain de Synflorix contre les IIP au Brésil

| Types d'IIP ⁽¹⁾ | Efficacité sur le terrain ajustée ⁽²⁾ % (IC 95 %) |
|--|---|
| IIP dues à tout type de sérotypes vaccinaux ⁽³⁾ | 83,8 % (65,9 ; 92,3) |
| - Pneumonie invasive ou bactériémie | 81,3 % (46,9 ; 93,4) |
| - Méningite | 87,7 % (61,4 ; 96,1) |
| IIP dues aux sérotypes isolés ⁽⁴⁾ | |
| - 6B | 82,8 % (23,8 ; 96,1) |
| - 14 | 87,7 % (60,8 ; 96,1) |
| - 19A | 82,2 % (10,7 ; 96,4) |

(1) IIP confirmées par culture ou PCR.

(2) L'efficacité sur le terrain ajustée représente le pourcentage de diminution des IIP dans le groupe vacciné avec Synflorix comparé au groupe non vacciné, en contrôlant les facteurs confondants.

(3) Cas confirmés par culture ou PCR pour les sérotypes 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F contribuant à l'analyse.

(4) Sérotypes isolés pour lesquels une signification statistique de l'analyse d'efficacité sur le terrain a été atteinte, en contrôlant les facteurs confondants (aucun ajustement pour multiplicité n'a été effectué).

En Finlande, Synflorix a été introduit dans le PNV selon un schéma 2+1 chez les nourrissons (à 3 et 5 mois avec une dose de rappel à 12 mois) sans campagne de rattrapage. Une comparaison des situations avant et après le PNV suggère une diminution significative de l'incidence de tout cas d'IIP confirmé par culture, d'IIP quel que soit le sérotype vaccinal et d'IIP due au sérotype 19A.

Tableau 5 : Taux d'IIP et réduction du taux correspondant en Finlande

| IIP | Incidence pour 100 000 personnes-années | | Réduction relative du taux ⁽¹⁾ % (IC 95 %) |
|--|---|-----------|--|
| | Avant PNV | Après PNV | |
| Tout cas confirmé par culture | 62,9 | 12,9 | 80 % (72 ; 85) |
| Tout sérotype vaccinal confondu ⁽²⁾ | 49,1 | 4,2 | 92 % (86 ; 95) |
| Sérotype 19A | 5,5 | 2,1 | 62 % (20 ; 85) |

(1) La réduction relative du taux d'incidence indique l'amplitude de la baisse de l'incidence des IIP chez les enfants ≤ 5 ans dans la cohorte Synflorix (suivis pendant 3 ans après introduction dans le PNV) par rapport à des cohortes de sujets historiquement non vaccinés appariés selon l'âge et la saison (chacun étant suivi pendant une période de 3 ans avant que Synflorix ne soit introduit dans le PNV).

(2) Pour les sérotypes 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, les cas confirmés par culture ont contribué à l'analyse.

Au Québec, Canada, Synflorix a été introduit dans le programme de vaccination infantile (2 doses de primovaccination aux nourrissons de moins de 6 mois et une dose de rappel à 12 mois) après utilisation pendant 4,5 ans du vaccin Prevenar 7-valent. D'après 1,5 an de surveillance après introduction du Synflorix, avec plus de 90 % de couverture dans la classe d'âge admissible pour le vaccin, une diminution de l'incidence des IIP avec sérotype du vaccin (majoritairement due aux modifications de l'infection au sérotype 7F) a été constatée sans augmentation concomitante de l'incidence des IIP aux sérotypes non contenus dans le vaccin. Au total, l'incidence des IIP était de 35/100 000 années-patient dans ces cohortes exposées au Synflorix, et de 64/100 000 années-personnes chez celles exposées au Prevenar 7-valent, ce qui représente une différence statistiquement significative ($p = 0,03$). Aucun lien de cause à effet direct ne peut être déduit d'études observationnelles de ce type.

Données d'immunogénicité

Non-infériorité immunologique par rapport au Prevenar 7-valent

L'évaluation de l'efficacité potentielle contre les IIP lors de la pré-homologation a été basée sur une comparaison des réponses immunitaires aux sept sérotypes communs à Synflorix et à un autre vaccin pneumococcique conjugué dont l'efficacité protectrice avait été évaluée antérieurement (vaccin Prevenar 7-valent), comme il est recommandé par l'OMS. Les réponses immunitaires aux trois sérotypes supplémentaires contenus dans Synflorix ont également été déterminées.

Dans une étude comparative directe *versus* Prevenar 7-valent, la non-infériorité de la réponse immunitaire à Synflorix mesurée par ELISA a été démontrée pour tous les sérotypes à l'exception de 6B et 23F (limite supérieure de l'IC de 96,5 % autour de la différence entre groupes > 10 %) (Tableau 6). Pour les sérotypes 6B et 23F, 65,9 % et 81,4 % respectivement des nourrissons vaccinés à 2, 3 et 4 mois ont obtenu le titre seuil d'anticorps (soit 0,20 µg/ml) un mois après la troisième dose de Synflorix *versus* 79,0 % et 94,1 % respectivement des nourrissons après trois doses de Prevenar 7-valent. La pertinence clinique de ces différences n'est pas établie, car il a été montré que Synflorix était efficace contre les IIP provoquées par le sérotype 6B dans une étude clinique en double aveugle randomisée en grappes (voir Tableau 1).

Le pourcentage de sujets vaccinés atteignant le seuil pour les trois sérotypes supplémentaires contenus dans Synflorix (1, 5 et 7F) a été respectivement de 97,3 %, 99,0 % et 99,5 % et il a été au moins aussi satisfaisant que la réponse globale contre les 7 sérotypes communs observée après la vaccination avec Prevenar 7-valent (95,8 %).

Tableau 6 : Analyse comparative entre le vaccin Prevenar 7-valent et Synflorix en pourcentage de patients avec des concentrations d'anticorps $\geq 0,20$ µg/ml un mois après la dose 3

| Anticorps | Synflorix | | Prevenar 7-valent | | Différence en % $\geq 0,20$ µg/ml (Prevenar 7-valent moins Synflorix) | | |
|-----------|-----------|------|-------------------|------|---|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | IC 96.5% | |
| Anti-4 | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

Les moyennes géométriques de concentration (MGC) d'anticorps après primovaccination induites par Synflorix contre les sept sérotypes communs étaient plus basses que celles induites par Prevenar 7-valent. Les MGC avant le rappel (8 à 12 mois après la dernière dose de primovaccination) étaient généralement similaires pour les deux vaccins. Après la dose de rappel, les MGC induites par Synflorix étaient plus basses pour la plupart des sérotypes communs avec le Prevenar 7-valent.

Dans la même étude, Synflorix a induit le développement d'anticorps fonctionnels contre tous les sérotypes vaccinaux. Pour chacun des sept sérotypes communs, 87,7 % à 100 % des enfants ayant reçu Synflorix et 92,1 % à 100 % des enfants ayant reçu Prevenar 7-valent ont obtenu un titre d'anticorps opsonisants fonctionnels (OPA) ≥ 8 après la troisième dose. La différence entre les deux vaccins en termes de pourcentage de patients avec des titres OPA ≥ 8 était < 5 % pour tous les sérotypes communs, y compris 6B et 23F. Les MGT d'anticorps OPA après primovaccination et après rappel induits par Synflorix étaient plus basses que celles induites par le Prevenar 7-valent pour les sept sérotypes communs, sauf pour le sérotype 19F.

Pour les sérotypes 1, 5 et 7F, les pourcentages de sujets vaccinés avec Synflorix ayant obtenu un titre OPA ≥ 8 ont été respectivement de 65,7 %, 90,9 % et 99,6 % après le schéma de primovaccination et de 91,0 % ; 96,3 % et 100 % après la dose de rappel. La réponse d'OPA pour les sérotypes 1 et 5 était d'amplitude plus faible que pour les autres sérotypes. Les implications de ces résultats quant à l'efficacité protectrice sont inconnues. La réponse au sérotype 7F était dans la même plage que pour les sept sérotypes communs entre les deux vaccins.

Il a aussi été démontré que Synflorix induit une réponse immunitaire par réaction croisée pour le sérotype 19A chez 48,8 % (IC 95 % : 42,9 ; 54,7) des sujets vaccinés ayant un titre d'OPA ≥ 8 un mois après la dose de rappel.

L'administration d'une quatrième dose (dose de rappel) au cours de la deuxième année de vie a induit une réponse immunitaire anamnétique, mesurée par ELISA et par dosage OPA pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée, ce qui démontre l'induction d'une mémoire immunologique après le schéma de primovaccination en trois doses.

Données d'immunogénicité supplémentaires

Nourrissons de 6 semaines à 6 mois

Primovaccination en trois doses

Dans des études cliniques, l'immunogénicité de Synflorix a été évaluée après une primovaccination en 3 doses (6941 sujets) selon différents schémas vaccinaux (comprenant l'âge de 6-10-14 semaines, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 mois) et après une quatrième dose (rappel) (5645 sujets) administrée au minimum 6 mois après la dernière dose de primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois. En général, une réponse immunitaire comparable a été observée pour les différents schémas, bien qu'une réponse immunitaire légèrement supérieure ait été constatée pour le schéma 2-4-6 mois.

Dans une étude clinique au cours de laquelle les nourrissons ont été vaccinés à l'âge de 6, 10 et 14 semaines, le pourcentage de sujets vaccinés avec Synflorix ayant un titre d'anticorps $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ et un titre OPA ≥ 8 a été comparable à celui des sujets vaccinés avec Prevenar pour les sept sérotypes communs. Les différences observées dans le pourcentage de sujets ayant des titres OPA ≥ 8 ont été inférieures à 5 % pour tous les sérotypes à l'exception du sérotype 19F (le pourcentage a été plus élevé dans le groupe Synflorix).

Primovaccination en deux doses

Dans des études cliniques, l'immunogénicité de Synflorix a été évaluée après une primovaccination en deux doses (470 sujets) selon différents schémas vaccinaux (comprenant l'âge de 6-14 semaines, 2-4 ou 3-5 mois) et après une troisième dose (rappel) (470 sujets) administrée au minimum 6 mois après la dernière dose de primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois.

Une étude clinique a évalué, dans quatre pays de l'Union européenne, l'immunogénicité de Synflorix chez des sujets ayant reçu une primovaccination en deux ou trois doses. Bien qu'il n'ait pas été observé de différence significative entre les deux groupes dans les pourcentages de sujets ayant une concentration en anticorps (ELISA) $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, le pourcentage de sujets pour les sérotypes 6B et 23F était plus faible que pour les autres sérotypes vaccinaux (Tableau 7 et Tableau 8). Le pourcentage de sujets ayant obtenu des titres OPA ≥ 8 en cas de primovaccination à 2 doses par rapport aux primovaccinations à 3 doses était plus faible pour les sérotypes 6B, 18C et 23F (74,4 %, 82,8 %, 86,3 % respectivement pour le schéma à 2 doses et 88,9 %, 96,2 %, 97,7 % respectivement pour le schéma à 3 doses). Au total, la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à la dose de rappel à 11 mois était plus faible chez les patients primovaccinés par 2 doses. Avec les deux schémas, une réponse anamnétique indiquant l'induction d'une mémoire immunitaire a été observée pour chaque sérotype vaccinal (Tableau 7 et Tableau 8). Après la dose de rappel, le pourcentage de sujets ayant obtenu des titres OPA ≥ 8 a été plus faible dans le groupe ayant reçu la primovaccination en deux doses pour les sérotypes 5 (87,2 % versus 97,5 % chez les patients ayant reçu 3 doses) et 6B (81,1 % versus 90,3 %), toutes les autres réponses étaient comparables.

Tableau 7 : Pourcentage de sujets avec 2 doses de primovaccination aux concentrations d'anticorps $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ un mois après la primovaccination et un mois après le rappel

| Anticorps | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|-----------|------------------------------------|---------|------|--------------|---------|------|
| | Après primovaccination | | | Après rappel | | |
| | % | IC 95 % | | % | IC 95 % | |
| Anti-1 | 97,4 | 93,4 | 99,3 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-4 | 98,0 | 94,4 | 99,6 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-5 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-6B | 55,7 | 47,3 | 63,8 | 88,5 | 82,4 | 93,0 |
| Anti-7F | 96,7 | 92,5 | 98,9 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-9V | 93,4 | 88,2 | 96,8 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-14 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-18C | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-19F | 92,8 | 87,4 | 96,3 | 96,2 | 91,8 | 98,6 |
| Anti-23F | 69,3 | 61,3 | 76,5 | 96,1 | 91,7 | 98,6 |

Tableau 8 : Pourcentage de sujets avec 3 doses de primovaccination aux concentrations d'anticorps $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ un mois après la primovaccination et un mois après le rappel

| Anticorps | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|-----------|------------------------------------|---------|------|--------------|---------|------|
| | Après primovaccination | | | Après rappel | | |
| | % | IC 95 % | | % | IC 95 % | |
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

Concernant le sérotype 19A par réaction croisée, des MGC en anticorps ELISA comparables ont été observées après primovaccination et dose de rappel lors d'un schéma en 2 doses [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 0,12 ; 0,17) et 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 0,58 ; 0,92)] comparativement au schéma en 3 doses [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 0,16 ; 0,24) et 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 0,69 ; 1,11)]. Le pourcentage des sujets ayant des titres d'OPA ≥ 8 et des MGT observés après primovaccination et dose de rappel était inférieur pour le schéma en 2 doses par rapport au schéma en 3 doses. La réponse observée après la dose de rappel est révélatrice de la réponse immunologique de la première dose pour les deux schémas de vaccination.

Les conséquences cliniques des réponses immunitaires plus faibles après primovaccination et rappel observées avec un schéma de primovaccination en 2 doses ne sont pas connues.

Une étude clinique menée en Afrique du Sud a évalué l'immunogénicité de Synflorix après une primovaccination en 3 doses (à l'âge de 6-10-14 semaines) ou en 2 doses (à l'âge de 6-14 semaines) suivie d'une dose de rappel à l'âge de 9-10 mois. Après la primovaccination, pour les sérotypes vaccinaux, les pourcentages de sujets atteignant le seuil d'anticorps et ayant des titres d'OPA ≥ 8 étaient similaires après un schéma en 2 doses par rapport à un schéma en 3 doses, à l'exception du pourcentage d'OPA plus faible pour le sérotype 14. Les MGC d'anticorps et les MGT d'OPA étaient plus faibles après un schéma en 2 doses pour la plupart des sérotypes vaccinaux.

Pour le sérotype 19A par réaction croisée, des pourcentages similaires de sujets atteignant le seuil d'anticorps et des titres d'OPA ≥ 8 , et des MGC d'anticorps et des MGT d'OPA comparables ont été observés dans les deux groupes après la primovaccination. Globalement, la persistance des réponses immunitaires avant la dose de rappel était plus faible dans le groupe recevant une primovaccination à 2 doses comparativement à celui recevant une primovaccination à 3 doses pour la plupart des sérotypes vaccinaux et elle était similaire pour le sérotype 19A.

Dose de rappel à 9-10 mois

Dans l'étude réalisée en Afrique du Sud, la dose de rappel administrée à 9-10 mois a induit une nette augmentation des MGC d'anticorps et des GMT d'OPA pour chaque sérotype vaccinal et pour le sérotype 19A tant dans le groupe de primovaccination à 2 doses que dans le groupe de primovaccination à 3 doses, ce qui indique l'induction d'une mémoire immunitaire.

Dose de rappel à 9-12 mois contre 15-18 mois

Une étude clinique menée en Inde évaluant une dose de rappel administrée à 9-12 mois ou à 15-18 mois chez 66 et 71 enfants respectivement, après une primovaccination à 6, 10 et 14 semaines ne suggère pas de différences entre les groupes en termes de MGC d'anticorps. Des GMT d'OPA plus élevés ont été observés dans le groupe ayant reçu une dose de rappel à 15-18 mois pour la plupart des sérotypes vaccinaux et pour le sérotype 19A. La pertinence clinique de cette observation est toutefois inconnue.

Mémoire immunitaire

Lors du suivi de l'étude européenne évaluant les schémas de primovaccination en 2 ou 3 doses, la persistance en anticorps a été démontrée chez les sujets âgés de 36 à 46 mois ayant reçu une primovaccination en 2 doses, suivie par une dose de rappel avec au moins 83,7 % des sujets toujours séropositifs pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée. Chez les sujets ayant reçu une primovaccination en 3 doses, suivie d'une dose de rappel, au moins 96,5 % des sujets étaient toujours séropositifs pour les sérotypes vaccinaux et 86,4 % pour le sérotype 19A. Après une dose unique de Synflorix, administrée au cours de la 4^e année de vie, comme dose de challenge, la multiplication des MGC en anticorps par test ELISA et des MGT en OPA, avant et après la vaccination, était comparable entre le groupe ayant reçu une primovaccination en 2 doses et celui ayant reçu une primovaccination en 3 doses. Ces résultats témoignent d'une mémoire immunitaire pour tous les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée chez les sujets ayant reçu une primovaccination.

Nourrissons et enfants ≥ 7 mois non vaccinés

La réponse immunitaire induite par Synflorix chez les enfants plus âgés n'ayant jamais reçu de vaccination auparavant a été évaluée dans trois études cliniques.

La première étude clinique a évalué les réponses immunitaires pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée chez les enfants âgés de 7 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 2 à 5 ans.

- Les enfants âgés de 7 à 11 mois ont reçu 2 doses de primovaccination suivie d'une dose de rappel en deuxième année de vie. La réponse immunitaire après la dose de rappel dans cette classe d'âge était généralement similaire à celle observée après la dose de rappel chez les nourrissons ayant reçu une primovaccination en trois doses avant 6 mois.
- Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, les réponses immunitaires induites après deux doses étaient comparables aux réponses induites après trois doses chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois, sauf pour les sérotypes vaccinaux 18C et 19F ainsi que le sérotype 19A pour lesquels les réponses étaient plus élevées chez les nourrissons de 12 à 23 mois.
- Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, qui ont reçu une dose, les MGC d'anticorps (ELISA) étaient similaires pour 6 sérotypes du vaccin ainsi que le sérotype 19A que celles obtenues après une primovaccination en 3 doses chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois tandis qu'elles étaient inférieures pour 4 sérotypes vaccinaux (sérotypes 1, 5, 14 et 23F). Les MGT d'OPA étaient similaires ou plus élevées après une dose unique par rapport à une primovaccination en 3 doses chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois, sauf pour le sérotype 5.

Dans la deuxième étude clinique, l'administration d'une dose unique quatre mois après deux doses de rattrapage à 12-20 mois a permis d'obtenir une augmentation marquée des MGC d'anticorps (ELISA) et des MGT d'OPA (en comparant les réponses obtenues avant et après administration de la dernière dose), signe que deux doses de rattrapage confèrent une primovaccination adaptée.

La troisième étude clinique a montré que l'administration de 2 doses à 2 mois d'intervalle, en démarrant entre 36 et 46 mois, provoquait des MGC d'anticorps et des MGT d'OPA (ELISA) supérieures à celles observées un mois après une primovaccination en 3 doses pour chaque sérotype du vaccin ainsi que le sérotype 19A par réaction croisée. La proportion de patients ayant une concentration d'anticorps ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ ou un titre d'OPA ≥ 8 pour chaque sérotype de vaccin était comparable ou plus élevée dans le groupe de rattrapage que dans le groupe de nourrissons ayant une primovaccination en 3 doses.

La persistance à long terme des anticorps n'a pas été étudiée après administration d'une primovaccination chez les nourrissons avec rappel ou après une primovaccination en 2 doses chez les enfants plus âgés.

Une étude clinique a montré que Synflorix pouvait être administré en sécurité comme dose de rappel dans la deuxième année de vie aux enfants ayant reçu 3 doses de primovaccination de Prevenar 7-valent. Cette étude a montré que les réponses immunitaires contre les 7 sérotypes communs étaient comparables à celles induites par une dose de rappel de Prevenar 7-valent. Toutefois, les enfants ayant reçu une primovaccination par Prevenar 7-valent ne seraient pas protégés contre les sérotypes supplémentaires contenus dans Synflorix (1, 5, 7F). En conséquence, le niveau et la durée de protection contre les infections invasives à pneumocoques et l'otite moyenne provoquées par ces trois sérotypes chez les enfants de cette classe d'âge après une dose unique de Synflorix ne peuvent être prédits.

Données d'immunogénicité chez les prématurés

L'immunogénicité de Synflorix a été évaluée chez de grands prématurés (âge gestationnel de 27 à 30 semaines) (N = 42), des prématurés (âge gestationnel de 31 à 36 semaines) (N = 82) et des nourrissons nés à terme (âge gestationnel > 36 semaines) (N = 132) après une primovaccination en trois doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité après une quatrième dose (dose de rappel) administrée à l'âge de 15 à 18 mois a été évaluée chez 44 grands prématurés, 69 prématurés et 127 nourrissons nés à terme.

Un mois après la primovaccination (c'est-à-dire après la troisième dose), pour chaque sérotype vaccinal, au moins 92,7 % des sujets avaient une concentration en anticorps (par méthode ELISA) $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ et au moins 81,7 % des sujets avaient obtenu des titres OPA ≥ 8 à l'exception du sérotype 1 (au moins 58,8 % avec titres d'OPA ≥ 8). Des valeurs comparables des MGC en anticorps et des MGT OPA ont été observées chez tous les nourrissons, à l'exception de MGC en anticorps plus

faibles pour les sérotypes 4, 5, 9V et le sérotype 19A par réaction croisée chez les grands prématurés et pour le sérotype 9V chez les prématurés, et de MGT OPA plus faibles pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. La pertinence clinique de ces différences n'est pas connue.

Un mois après la dose de rappel, des augmentations des MGC en anticorps (par ELISA) et des MGT OPA ont été observées pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A par réaction croisée, ce qui indique une mémoire immunitaire. Des valeurs comparables des MGC en anticorps et des MGT OPA ont été observées chez tous les nourrissons, à l'exception d'une MGT OPA plus faible pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. Au total, pour chaque sérotype vaccinal, au moins 97,6 % des patients ont obtenu des concentrations d'anticorps ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ et au moins 91,9 % ont obtenu des titres d'OPA ≥ 8 .

Immunogénicité dans les populations particulières

Enfants séropositifs (VIH+/+) et les enfants séronégatifs nés de mères séropositives (VIH+/-)

Dans une étude clinique menée en Afrique du Sud, l'immunogénicité de Synflorix, administré selon un schéma de primovaccination à 3 doses (à 6, 10 et 14 semaines), suivi d'une dose de rappel (à 9-10 mois), a été évaluée chez 70 enfants séropositifs (VIH+/+), 91 enfants séronégatifs nés de mères séropositives (VIH+/-) et 93 enfants séronégatifs nés de mères séronégatives (VIH/-). Seuls les enfants VIH+/+ de stade 1 (asymptomatiques) ou 2 (symptômes légers) selon la classification de l'OMS ont été inclus dans l'étude.

Pour la plupart des sérotypes vaccinaux, la comparaison des groupes n'a pas suggéré de différence dans les réponses immunitaires après la primovaccination entre les groupes VIH+/+ et VIH/-, ou les groupes VIH+/- et VIH/-, excepté une légère tendance vers un faible pourcentage de sujets atteignant des titres d'OPA ≥ 8 et des MGT OPA plus faibles dans le groupe VIH+/+. La pertinence clinique de cette réponse d'OPA plus faible après la primovaccination est inconnue. Pour le sérotype 19A par réaction croisée, les résultats ne suggèrent pas de différences dans les MGC en anticorps par test ELISA et les MGT en OPA entre les groupes.

La dose de rappel de Synflorix chez les enfants VIH+/+ et VIH+/- a induit de solides augmentations dans les MGC en anticorps par test ELISA et les MGT en OPA pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A indiquant l'induction d'une mémoire immunitaire. Pour la plupart des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A, les comparaisons des groupes n'ont pas suggéré de différences après la dose de rappel dans les MGC en anticorps par test ELISA et les MGT en OPA entre les groupes VIH+/+ et VIH/-, ou entre les groupes VIH+/- et VIH/-.

Les résultats pour la protéine D suggèrent des réponses immunitaires, après la dose de rappel et après la primovaccination, comparables entre les groupes.

Dans chaque groupe, la persistance des réponses immunitaires a été observée à l'âge de 24-27 mois c.-à-d. jusqu'à 15 mois après la dose de rappel.

Enfants atteints de drépanocytose

Une étude clinique menée au Burkina Faso a évalué l'immunogénicité de Synflorix administré à 146 enfants atteints de drépanocytose (hémoglobine SS, hémoglobine SC ou bêta-thalassémie) comparés à 143 enfants du même âge ne souffrant pas de drépanocytose. Parmi les enfants atteints de drépanocytose, 48 enfants âgés de < 6 mois ont reçu une primovaccination à l'âge de 8, 12 et 16 semaines, suivie d'une dose de rappel à l'âge de 9-10 mois, 50 enfants âgés de 7 à 11 mois et 48 âgés de 12 à 23 mois ont débuté le programme de vaccination de rattrapage en fonction de leur âge. La réponse immunitaire à Synflorix pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A, de même que pour la protéine D, ne semble pas avoir été influencée par la drépanocytose.

Enfants souffrant de dysfonction splénique

L'immunogénicité et la sécurité de Synflorix ont été évaluées chez un nombre limité de sujets primovaccinés ou non primovaccinés souffrant d'asplénie congénitale ou acquise, de dysfonction splénique ou de déficits en complément : 6 sujets âgés de 2 à 5 ans et 40 sujets âgés de 6 à 17 ans (Synflorix est indiqué jusqu'à l'âge de 5 ans). Synflorix s'est avéré immunogène et aucun problème de sécurité n'a été observé dans cette étude.

Immunogénicité de Synflorix contenant le conservateur 2-phénoxyéthanol (2-PE)

L'immunogénicité de Synflorix contenant le conservateur 2-PE (présent dans le flacon contenant 4 doses) a été évaluée chez des nourrissons sains vaccinés à l'âge de 6, 10 et 18 semaines et comparée à celle de Synflorix sans conservateur ajouté (160 sujets recrutés par groupe).

Les réponses immunitaires ont été comparées au moyen de critères de non-infériorité en termes de rapport des MGC d'anticorps (MGC du groupe de sujets recevant Synflorix sans 2-PE / MGC du groupe de sujets recevant Synflorix avec 2-PE) pour chacun des 10 sérotypes vaccinaux et pour le sérotype 19A à réaction croisée.

La non-infériorité a été démontrée du fait que la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral des rapports de MGC d'anticorps était inférieure à 2 pour chacun des 10 sérotypes vaccinaux et pour le sérotype 19A. De plus, les MGT par test OPA étaient situées dans les mêmes intervalles pour les deux groupes.

Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et avec des doses répétées, avec une formulation de vaccin à 11 valences représentatif de Synflorix, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Flacon multidoses

Pour les conditions de conservation après la première ouverture, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Synflorix est présenté :

- en flacons (verre de type I) contenant 1 dose (0,5 ml) avec bouchon (caoutchouc butyle). Boîtes de 1, 10 ou 100.
- en flacons (verre de type I) contenant 2 doses (1 ml) avec bouchon (caoutchouc butyle). Boîte de 100.

- en flacons (verre de type I) contenant 4 doses (2 ml) avec bouchon (caoutchouc butyle). Boîte de 10 ou 100.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Synflorix se présente sous forme de suspension blanche trouble. Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore limpide peut être observé durant le stockage du flacon. Cela ne constitue pas un signe de détérioration.

Avant l'administration, le contenu du flacon doit être examiné avant et après l'avoir agité pour détecter la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal.

En cas de présence de particules étrangères ou de modification de l'aspect, ne pas utiliser le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Bien agiter le vaccin avant utilisation.

Après la première ouverture du flacon multidoses

Flacon contenant 2 doses

Une utilisation immédiate est recommandée après la première ouverture du flacon contenant 2 doses. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le vaccin restant doit être conservé entre +2°C et +8°C et protégé des rayons du soleil. Le flacon contenant 2 doses doit être jeté à la fin de chaque session de vaccination ou 6 heures après la première ouverture, selon la première occurrence.

Flacon contenant 4 doses

Après ouverture, le flacon multidoses doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Le flacon de 4 doses de Synflorix duquel une ou plusieurs doses de vaccin ont été prélevées durant une séance de vaccination peut être utilisé pour les séances de vaccination suivantes pendant un maximum de 28 jours, pourvu que toutes les conditions suivantes soient respectées (comme décrit dans la Déclaration de politique générale de l'OMS : utilisation au cours de séances ultérieures de vaccination de flacons de vaccin multidoses entamés [WHO/V&B/00.09]) :

- la date d'expiration n'est pas dépassée ;
- les vaccins sont stockés dans des conditions respectueuses de la chaîne du froid ;
- la membrane du flacon de vaccination n'a pas été plongée dans l'eau ;
- une technique aseptique a été utilisée pour retirer toutes les doses ;
- la pastille de contrôle du vaccin (PCV), si elle se trouve sur le flacon, n'a pas atteint le point limite d'utilisation.

En cas d'utilisation d'un flacon multidoses, prélever chaque dose de 0,5 ml à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles. Comme pour les autres vaccins, la dose de vaccin doit être prélevée en conditions aseptiques et des précautions doivent être prises pour éviter une contamination du contenu.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

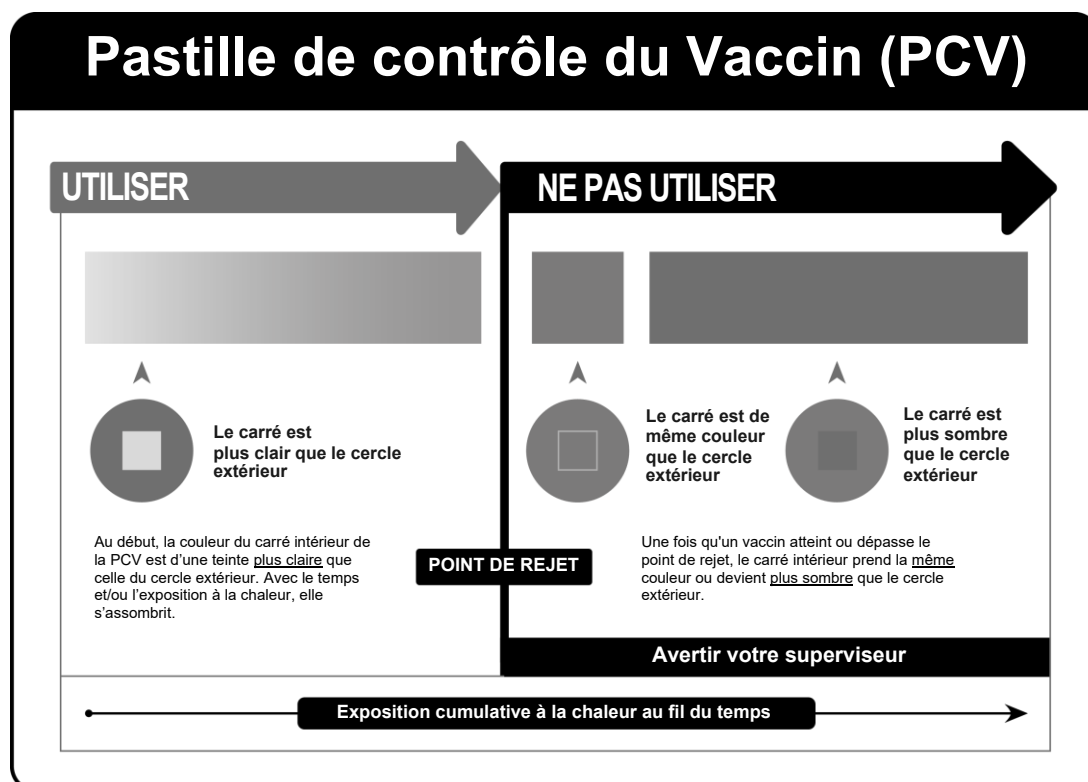
Pastille de contrôle du vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)

La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette ou du bouchon du flacon utilisés pour tous les lots de Synflorix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui figure sur l'étiquette du flacon pour 1 dose (0,5 ml) et 4 doses (2 ml) ou sur le bouchon du flacon pour 2 doses (1 ml) est une PCV. C'est une pastille thermosensible qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Contrôler le carré intérieur. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle du cercle extérieur, le vaccin peut être utilisé.

Dès que le carré intérieur est de la même couleur ou plus foncé que le cercle extérieur, le flacon doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Synflorix n'a pas été conservé conformément aux instructions de conservation.



Pour plus d'informations, veuillez contacter le fabricant.

Prevenar est une marque déposée qui est détenue par Pfizer. Synflorix est une marque déposée détenue, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe de sociétés GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS017/WHO Product Information 16 / Date of issue: DD/MM/YYYY

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

INFORMACIÓN DE PRODUCTO DE LA OMS

NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Synflorix suspensión inyectable
Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico (adsorbido)

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de polisacárido de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}.

| | |
|---|---------------------------------|
| ¹ adsorbido en fosfato de aluminio | 0.5 miligramos Al ³⁺ |
| ² conjugado a la proteína portadora, proteína D (derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable) | 9-16 microgramos |
| ³ conjugado a la proteína portadora toxoide tetánico | 5-10 microgramos |
| ⁴ conjugado a la proteína portadora toxoide diftérico | 3-6 microgramos |

Excipientes:

Envases para 1 dosis y 2 dosis:

Cloruro sódico, agua para inyectables

Envase para 4 dosis:

Cloruro sódico, 2-fenoxietanol (5 miligramos), agua para inyectables

Synflorix es una suspensión blanca turbia. Bajo almacenamiento puede observarse en el frasco ampula un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro claro.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa contra la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad. Ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacodinámicas” para obtener información sobre protección contra serotipos específicos de neumococo.

El uso de Synflorix debe determinarse con base en recomendaciones oficiales teniendo en cuenta el impacto sobre las enfermedades neumocócicas en diferentes grupos etarios así como también la variabilidad de la epidemiología en diferentes áreas geográficas.

Posología y forma de administración

Posología

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de tres dosis

La serie de inmunización recomendada para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis de 0.5 ml cada una. La serie infantil primaria consiste en tres dosis, la primera de las cuales se administra habitualmente a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse tan pronto como a las 6 semanas de edad.

Se recomienda una (cuarta) dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria y se puede administrar desde los 9 meses en adelante (preferentemente entre los 12 y 15 meses de edad) (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Serie primaria de dos dosis

Synflorix™

Prospecto de la OMS (Final)

Alternativamente, cuando Synflorix se administra como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, puede administrarse una serie de tres dosis de 0.5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad y la segunda dosis, 2 meses más tarde. Se recomienda una (tercera) dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria y se puede administrar desde los 9 meses en adelante (preferentemente entre los 12 y 15 meses de edad) (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”).

Lactantes y niños mayores de 7 meses previamente no vacunados:

- lactantes de entre 7 y 11 meses: El esquema de vacunación consiste en dos dosis principales de 0.5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una (tercera) dosis de refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses luego de la última dosis principal.
- niños de entre 12 meses y 5 años: El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0.5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix (para bebés prematuros, ver las secciones “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix completen la serie completa de vacunación con Synflorix.

Poblaciones especiales

En individuos que sufren de afecciones subyacentes que los predispongan a la enfermedad invasiva neumocócica (como infección por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH], anemia drepanocítica [SCD] o disfunción esplénica), se puede administrar Synflorix de acuerdo con los esquemas mencionados anteriormente, excepto que en lactantes que comienzan la vacunación antes de los 6 meses de edad se debe administrar un esquema de 3 dosis como vacunación principal (ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de Synflorix en niños mayores de 5 años.

Vía de administración

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoide de la parte superior del brazo en los niños pequeños.

Contraindicaciones

Synflorix no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (véase la sección “Composición cualitativa y cuantitativa”).

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix deberá posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por un examen del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posibilidad de incidencia de reacciones indeseables) y un reconocimiento médico.

Antes de la inmunización

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá contarse prontamente con tratamiento y supervisión médicos apropiados para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe monitoreo respiratorio durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedente previo de falta de maduración respiratoria. Debido a que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no deberá omitirse o retrasarse.

Synflorix no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix.

En niños de 2 años puede producirse un síncope (desmayo) posteriormente a, o incluso antes de la aplicación de cualquier vacuna como respuesta psicógena a las agujas. Es importante contar con procedimientos para evitar lesiones como resultado de un desmayo.

Al igual que para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrar Synflorix a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Información sobre la protección conferida por la vacuna

También deben seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo b.

No hay evidencias suficientes de que Synflorix proteja contra serotipos de neumococo que no se encuentren en la vacuna, excepto el serotipo de reacción cruzada 19A (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”) o contra *Haemophilus influenzae* no tipificable. Synflorix no protege contra otros microorganismos.

Como cualquier otra vacuna, Synflorix podría no proteger a todos los individuos vacunados contra la enfermedad neumocócica invasiva, neumonía u otitis media causada por los serotipos de la vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A. Además, como la otitis media y la neumonía son causadas por muchos microorganismos diferentes de los serotipos *Streptococcus pneumoniae* representados por la vacuna, se espera que la protección total contra estas enfermedades sea limitada y sustancialmente menor que la protección contra enfermedades invasivas causadas por serotipos contenidos en la vacuna y el serotipo 19A (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”).

En ensayos clínicos, Synflorix provocó una respuesta inmunitaria a los diez serotipos incluidos en la vacuna, pero la magnitud de las respuestas varió entre los serotipos. La respuesta inmunitaria funcional a los serotipos 1 y 5 fue inferior en magnitud que la respuesta contra los demás serotipos de la vacuna. Se desconoce si la respuesta inmunitaria funcional inferior contra los serotipos 1 y 5 resultará en una eficacia de protección menor contra enfermedades invasivas, neumonía u otitis media causada por estos serotipos (ver la sección “Propiedades farmacodinámicas”).

Los niños deben recibir la dosis de Synflorix adecuada para su edad al momento de comenzar con la serie de vacunas (ver la sección “Posología y forma de administración”).

Terapia inmunosupresora e inmunodeficiencia

Los niños con una sensibilidad inmunitaria deficiente, sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, exposición prenatal a terapia antirretroviral o VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida frente a la vacunación.

Se disponen de datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes infectados por VIH (asintomáticos o con síntomas leves según la clasificación de la OMS), lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas, niños con anemia drepanocítica y niños con disfunción esplénica (ver las secciones “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”). No se disponen de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de Synflorix para individuos en otros grupos inmunocomprometidos específicos y la vacunación debe considerarse según cada caso en particular (ver la sección “Posología y forma de administración”).

El uso de vacunas de conjugado de neumococo no reemplaza el uso de las vacunas de polisacárido neumocócico 23-valente en niños ≥ 2 años con enfermedades (como anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos con otras afecciones inmunocomprometidas) que los exponen a un riesgo mayor ante enfermedades invasivas debido a *Streptococcus pneumoniae*. Cuando se recomiende, los niños en riesgo que tengan ≥ 24 meses de edad y ya estén inmunizados con Synflorix deben recibir la vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente. El intervalo entre la vacuna conjugada contra neumococo (Synflorix) y la vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente no debe ser menor a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna de polisacárido neumocócico en niños inmunizados con Synflorix pueda resultar en una respuesta disminuida a dosis adicionales de la vacuna de polisacárido neumocócico o la vacuna conjugada contra neumococo.

Uso profiláctico de antipiréticos

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol puede reducir el índice de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno presentó un efecto limitado en la reducción del índice de fiebre. Los datos clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmunitaria a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Se recomienda el uso de productos medicinales antipiréticos profilácticos:

- para todos los niños que reciben Synflorix simultáneamente con vacunas que contienen pertussis de célula entera debido al mayor índice de reacciones febriles (ver la sección “Reacciones adversas”).
- para niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de trastornos convulsivos febriles.

El tratamiento antipirético debe iniciarse de acuerdo con las guías locales de tratamiento.

Interacciones medicamentosas y de otro género

Uso con otras vacunas

Synflorix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o mixtas [incluidas DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-papera-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela (V), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada contra el meningococo de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna anti-rotavirus oral. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados incoherentes entre los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando se administró en forma simultánea la vacuna (conjugado TT) contra el meningococo de serogrupos A, C, W-135 e Y con una dosis de refuerzo de Synflorix durante el segundo año de vida en niños que ya habían recibido 3 dosis de Synflorix, se observaron una concentración media geométrica (GMC) de anticuerpos y un título medio geométrico de ensayo opsonofagocítico (OPA GMT) menores para un serotipo de neumococo (18C). No hubo

impacto alguno por la administración simultánea en los nueve serotipos de neumococo restantes. Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones anteriores.

Uso con productos medicinales inmunosupresores sistémicos

Al igual que con otras vacunas podrá esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Uso con administración profiláctica de antipiréticos

Los datos clínicos sugieren que la administración profiláctica de paracetamol, utilizado para reducir la tasa de posibles reacciones febriles posteriores a la vacunación, podría reducir la respuesta inmunitaria a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Embarazo y lactancia

Debido a que Synflorix no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante el embarazo o la lactancia, ni de estudios de reproducción apropiados en animales.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Synflorix se basó en los estudios clínicos que consistieron en la administración de 63,905 dosis de Synflorix a 22,429 niños sanos y 137 bebés prematuros como vacunación primaria. Además, 19,466 niños y 116 bebés prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix en el segundo año de vida. También se evaluó la seguridad en 435 niños sin vacunas previas de entre 2 y 5 años de los cuales 285 sujetos recibieron 2 dosis de Synflorix. En todos los ensayos, Synflorix fue administrado concurrentemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

Las reacciones adversas más comunes que se observaron en lactantes después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el sitio de inyección e irritabilidad que ocurrieron después de aproximadamente un 41% y de un 55% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el sitio de inyección e irritación, que ocurrieron en aproximadamente un 51% y un 53% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad local de la serie de vacunación primaria fue similar en lactantes < 12 meses y en niños > 12 meses excepto el dolor en el sitio de inyección cuya incidencia aumentó conforme el incremento en edad: se notificó dolor en más del 39% de los lactantes < 12 meses y en más del 58% de los niños > 12 meses.

Después de la vacuna de refuerzo, los niños > 12 meses son más propensos a experimentar reacciones en el sitio de inyección en comparación con los índices observados en lactantes durante la serie primaria con Synflorix.

Luego de la vacunación de rescate en niños de entre 12 y 23 meses, se informó urticaria con más frecuencia (poco común) en comparación con las tasas observadas en los lactantes durante la vacunación primaria y de refuerzo.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron concomitantemente las vacunas antipertussis a base de células completas. En un estudio clínico, niños recibieron ya sea Synflorix (N = 603) o

Prevenar 7-valente (N = 203) concomitantemente con una vacuna que contenía DTPw. Después de la serie de vacunación primaria, se reportaron fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y $> 39^{\circ}\text{C}$ respectivamente en un 86.1% y 14.7% de los niños que recibieron Synflorix y en un 82.9% y 11.6% de los niños vacunados con Prevenar 7-valente.

En estudios clínicos comparativos, la incidencia de las reacciones adversas locales y generales reportadas en el transcurso de 4 días después de cada dosis de vacunación quedó dentro del mismo orden de magnitud que después de la vacunación con Prevenar 7-valente.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas (para todas las edades) se han clasificado por frecuencia.

Las frecuencias se reportan como:

Muy comunes: ($\geq 1/10$)

Comunes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco comunes: ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras: ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)

Muy raras: ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Clase de órgano o sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|-------------------|---|
| Ensayos clínicos | | |
| Alteraciones del sistema inmune | Raras | Reacciones alérgicas (como eccema, dermatitis alérgica, dermatitis atópica) |
| | Muy raras | Angioedema |
| Alteraciones del metabolismo y la nutrición | Muy comunes | Pérdida del apetito |
| Alteraciones psiquiátricas | Muy comunes | Irritabilidad |
| | Poco comunes | Llanto anormal |
| Alteraciones del sistema nervioso | Muy comunes | Somnolencia |
| | Raras | Convulsiones (incluida la convulsión febril) |
| Alteraciones vasculares | Muy raras | Enfermedad de Kawasaki |
| Alteraciones del sistema respiratorio, torácicas y mediastínicas | Poco comunes | Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (consulte la sección "Advertencias y precauciones especiales de uso") |
| Alteraciones gastrointestinales | Poco comunes | Diarrea, vómitos |
| Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo | Poco comunes | Exantema |
| | Raras | Urticaria |
| Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración | Muy comunes | Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal (edad < 2 años), dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección |
| | Comunes | Fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ rectal (edad < 2 años), reacciones en el sitio de inyección como induración |
| | Poco comunes | Reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo |
| <i>Otras reacciones adversas notificadas posteriormente a la vacuna de refuerzo de series primarias o vacunaciones de rescate:</i> | | |
| Alteraciones del sistema nervioso | Poco comunes | Cefalea (edad 2 a 5 años) |
| Alteraciones gastrointestinales | Poco comunes | Náusea (edad 2 a 5 años) |

| | | |
|--|--------------|---|
| Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración | Comunes | Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal (edad 2 a 5 años) |
| | Poco comunes | Fiebre $> 40^{\circ}\text{C}$ rectal (edad < 2 años), fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ rectal (edad 2 a 5 años), reacciones en el sitio de inyección como hinchazón difusa del miembro inyectado, a veces con compromiso de la articulación adyacente, prurito |
| Experiencia posterior a la comercialización | | |
| Alteraciones en el sistema inmunitario | Muy raras | Anafilaxia |
| Alteraciones del sistema nervioso | Raras | Episodio hipotónico hiporreactivo |

Poblaciones especiales

Se evaluó la seguridad de Synflorix en 83 lactantes seropositivos (VIH+/+) (asintomáticos o con síntomas leves según la clasificación de la OMS), 101 lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas (VIH+/-) y 50 lactantes con anemia drepanocítica (SCD), que recibieron vacunación primaria. De esos, 76, 96 y 49 lactantes, respectivamente, recibieron una dosis de refuerzo. También se evaluó la seguridad de Synflorix en 50 niños con SCD que iniciaron la vacunación entre los 7 y 11 meses de edad, todos recibieron la vacunación de refuerzo, y 50 niños con SCD que iniciaron la vacunación entre los 12 y 23 meses de edad. Los resultados sugieren reactividad comparable y perfil de seguridad de Synflorix entre grupos de alto riesgo y niños saludables.

Sobredosis

No se reportaron casos de sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Datos epidemiológicos

Los 10 serotipos neumocócicos incluidos en esta vacuna representan los principales causantes de enfermedades en Europa y abarcan aproximadamente de un 56% a 90% de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) en niños < 5 años. En este grupo de edad, los serotipos 1, 5 y 7F representan del 3.3% al 24.1% de IPD según el país y el período de tiempo estudiados.

La neumonía de diferentes etiologías es una de las causas principales de la morbilidad y mortalidad infantil en el mundo. En estudios prospectivos, *Streptococcus pneumoniae* se calculó como la responsable del 30-50% de los casos de neumonía.

La otitis media aguda (AOM) es una enfermedad común en los niños con diferentes etiologías. La bacteria puede ser responsable de un 60 a 70% de los episodios clínicos de AOM. La *Streptococo pneumoniae* y la no tipificable *Haemophilus influenzae* (NTHi) son las causas más comunes de la AOM bacteriana en el mundo.

Eficacia y efectividad en ensayos clínicos

En un ensayo clínico de fase III/IV, doble ciego, controlado, aleatorizado por grupos, a gran escala en Finlandia (FinIP), se dividió de forma aleatoria a los niños en 4 grupos según los dos esquemas de vacunación infantil [esquema primario de 2 dosis (3 y 5 meses de edad) o 3 dosis (3, 4 y 5 meses de edad) seguido de una dosis de refuerzo a partir de los 11 meses de edad] para suministrarles Synflorix (2/3 de los grupos) o vacunas de hepatitis como control (1/3 de los grupos). En los cohortes de rescate,

a los niños de entre 7 y 11 meses de edad al momento de la primera dosis de la vacuna se les administró Synflorix o la vacuna de control antihepatitis B según un esquema de 2 dosis primarias seguidas de una dosis de refuerzo y a los niños de entre 12 y 18 meses de edad al momento de la primera dosis de la vacuna, se les administraron 2 dosis de Synflorix o de la vacuna de control antihepatitis A. El seguimiento promedio, desde la primera vacuna, fue de 24 a 28 meses en el caso de enfermedad invasiva y neumonía diagnosticada en el hospital. En un estudio incluido, se realizó un seguimiento de los lactantes hasta, aproximadamente, los 21 meses de edad para evaluar el impacto en el transporte nasofaríngeo y AOM diagnosticado por el médico informado por los padres.

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (Estudio de otitis media clínica y neumonía [COMPAS]) llevado a cabo en Argentina, Panamá y Colombia, se les administró a lactantes sanos de entre 6 y 16 semanas Synflorix o la vacuna de control antihepatitis B a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguido respectivamente de Synflorix o la vacuna de control antihepatitis A a los 15 a 18 meses de edad.

Enfermedad neumocócica invasiva (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

Eficacia/ efectividad en cohortes de lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inscripción

La eficacia o efectividad de la vacuna (VE) se demostró mediante la prevención de la IPD confirmada mediante cultivo debido a los serotipos neumocócicos de la vacuna cuando se aplicó Synflorix a los lactantes en esquemas 2+1 o 3+1 en FinIP o 3+1 en COMPAS (ver la Tabla 1).

Tabla 1: Cantidad de casos de IPD de serotipos de la vacuna y efectividad de la vacuna (FinIP) o eficacia (COMPAS) en lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inscripción que recibieron al menos una dosis de vacuna (Cohorte total de lactantes vacunados)

| Tipo de IPD | FinIP | | | | | COMPAS | | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------------------|
| | N.º de casos de IPD | | | VE (95% CI) | | N.º de casos de IPD | | VE (95% CI) |
| | Synflorix esquema 3+1 | Synflorix esquema 2+1 | Control ⁽²⁾ | Esquema 3+1 | Esquema 2+1 | Synflorix esquema 3+1 | Control | esquema 3+1 |
| | N 10,273 | N 10,054 | N 10,200 | | | N 11,798 | N 11,799 | |
| IPD ⁽¹⁾ del serotipo de la vacuna | 0 | 1 | 12 | 100% ⁽³⁾ (82.8; 100) | 91.8% ⁽⁴⁾ (58.3; 99.6) | 0 | 18 | 100% ⁽⁵⁾ (77.3;100) |
| IPD del serotipo 6B | 0 | 0 | 5 | 100% (54.9; 100) | 100% (54.5; 100) | 0 | 2 | - |
| IPD del serotipo 14 | 0 | 0 | 4 | 100% (39.6; 100) | 100% (43.3; 100) | 0 | 9 | 100% (49.5;100) |

IPD Enfermedad neumocócica invasiva

VE Efectividad (FinIP) o eficacia (COMPAS) de la vacuna

N Cantidad de sujetos por grupo

CI Intervalo de confianza

(1) En FinIP, aparte de los serotipos 6B y 14, los casos de IPD del serotipo de la vacuna confirmados por cultivo incluyeron el 7F (1 caso en los grupos 2+1 de Synflorix), 18C, 19F y 23F (1 caso de cada uno en los grupos de control). En COMPAS, se detectaron serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) y 23F (1 caso) en los grupos de control además de los serotipos 6B y 14.

(2) se agruparon los 2 grupos de los grupos de control de lactantes

- (3) valor $p < 0.0001$
- (4) valor $p = 0.0009$
- (5) en la cohorte ATP, la VE fue del 100% ((95% CI: 74.3-100; 0 en comparación con 16 casos)

En FinIP la VE general observada contra la IPD confirmada por cultivo fue del 100% (95% CI: 85.6-100; 0 frente a 14 casos) para el esquema 3+1, 85.8% (95% CI: 49.1-97.8; 2 frente a 14 casos) para el esquema 2+1 y 93.0% (95% CI: 74.9-98.9; 2 frente a 14 casos) independientemente del esquema de vacunación primario. En COMPAS fue del 66.7% (95% CI: 21.8-85.9; 7 en comparación con 21 casos).

Eficacia posterior a la vacunación de rescate

Entre los 15,447 niños de los cohortes que recibieron vacunas de rescate, no se encontraron casos de IPD confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix mientras que se observaron 5 casos de IPD del serotipo de la vacuna en los grupos de control (serotipos 4, 6B, 7F, 14 y 19F).

Neumonía

La eficacia contra la neumonía se evaluó en COMPAS. El seguimiento de duración media a partir de las 2 semanas posteriores a la dosis 3 en la cohorte de acuerdo al protocolo (ATP) fue de 23 meses (rango de 0 a 34 meses) en el análisis interino (IA) y 30 meses (rango de 0 a 44 meses) en el análisis de fin del ensayo. Al final de este periodo de seguimiento ATP de fin del ensayo o IA, la edad medio fue de 29 meses (rango de 4 a 41 meses) y 36 meses (rango de 4 a 50 meses) respectivamente. La proporción de sujetos que recibieron la dosis de refuerzo en la cohorte ATP fue del 92.3% en ambos análisis.

Se demostró la eficacia de Synflorix contra los primeros episodios de una probable neumonía adquirida en la comunidad (CAP) a partir de las 2 semanas posteriores a la administración de la 3ra dosis en la cohorte ATP (valor $P \leq 0.002$) en el análisis interino (sobre la base de eventos; objetivo primario).

La probable CAP bacteriana (B-CAP) se define como casos de CAP confirmadas por radiología con consolidación alveolar/ efusión pleural en radiografías de tórax o con infiltrados no alveolares, pero con proteína C reactiva (CRP) ≥ 40 mg/l.

La eficacia de la vacuna contra B-CAP observada en el análisis interino se presenta a continuación (Tabla 2)

Tabla 2: Números y porcentajes de sujetos con un primer episodio de B-CAP a partir de las 2 semanas posteriores a la administración de la 3ra dosis de Synflorix o vacuna de control y eficacia de la vacuna (cohorte ATP)

| Synflorix N=10,295 | | Vacuna de control N=10,201 | | Eficacia de la vacuna |
|-----------------------|---------|-------------------------------|---------|------------------------------|
| n | % (n/N) | n | % (n/N) | |
| 240 | 2.3% | 304 | 3.0% | 22.0% (95% CI: 7.7; 34.2) |

N número de sujetos por grupo

n/% número/porcentaje de sujetos que informan un primer episodio de B-CAP en cualquier momento a partir de las 2 semanas posteriores a la administración de la 3ra dosis

CI Intervalo de confianza

En el análisis interino (cohorte ATP), la eficacia de la vacuna contra el primer episodio de CAP con consolidación alveolar o efusión pleural (C-CAP, definición de la OMS) fue del 25.7% (95% CI: 8.4; 39.6) y contra el primer episodio de CAP sospechada clínicamente referida a rayos X fue del 6.7% (95% CI: 0.7; 12.3).

En el análisis de fin del ensayo (cohorte ATP), la eficacia de la vacuna (primeros episodios) contra B-CAP fue del 18.2% (95% CI: 4.1; 30.3), contra C-CAP, del 22.4% (95% CI: 5.7; 36.1) y contra CAP sospechada clínicamente referida a rayos X, del 7.3% (95% CI: 1.6; 12.6). La eficacia fue del 100% (95% CI: 41.9; 100) contra la neumonía neumocócica bacteriémica o el empiema debido a serotipos de la vacuna. La protección contra la B-CAP antes de la dosis de refuerzo y en el momento de la dosis o luego de ella fue del 13.6% (95% CI: -11.3; 33.0) y del 21.7% (95% CI: 3.4; 36.5) respectivamente. En el caso de la C-CAP, fue del 15.1% (95% CI: -15.5; 37.6) y 26.3% (95% CI: 4.4; 43.2) respectivamente.

La disminución en B-CAP y C-CAP fue mayor en los niños < 36 meses de edad (eficacia de la vacuna de 20.6% (95% CI: 6.5; 32.6) y de 24.2% (95% CI: 7.4; 38.0) respectivamente). Los resultados de eficacia de la vacuna en niños > 36 meses de edad sugieren una disminución de la protección. La persistencia de la protección contra B-CAP y C-CAP más allá de los 36 meses de edad aún no ha sido establecida.

Los resultados del ensayo COMPAS, que se realizó en Latinoamérica, deben interpretarse con cautela debido a posibles diferencias en la epidemiología de la neumonía en distintas ubicaciones geográficas.

En el ensayo FinIP, la efectividad de la vacuna para reducir los casos de neumonía diagnosticados en el hospital (identificados con base en los 10 códigos de neumonía de ICD) fue del 26.7% (95% CI: 4.9; 43.5) en el esquema 3+1 para lactantes y del 29.3% (95% CI: 7.5; 46.3) en el esquema 2+1 para lactantes. En el caso de la vacunación de rescate, la efectividad de la vacuna fue del 33.2% (95% CI: 3.0; 53.4) en la cohorte de 7 a 11 meses y del 22.4% (95% CI: -8.7; 44.8) en la cohorte de 12 a 18 meses.

Otitis Media Aguda (AOM)

Dos estudios sobre la eficacia, COMPAS y POET (Ensayo sobre la eficacia en la otitis media neumocócica), se llevaron a cabo con vacunas conjugadas contra neumococo con proteína D: Synflorix y una vacuna conjugada 11 valente experimental (que también contenía serotipo 3), respectivamente.

En COMPAS, 7214 sujetos [cohorte total vacunado (TVC)] se incluyeron en el análisis de eficacia de AOM, del cual 5989 sujetos se encontraban en la cohorte ATP (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia de la vacuna contra AOM⁽¹⁾ en COMPAS

| Tipo o causa de AOM | Eficacia de la vacuna (95% CI) |
|---|---------------------------------------|
| | ATP ⁽²⁾ |
| AOM clínica | 16.1% (-1.1; 30.4) ⁽³⁾ |
| Cualquier serotipo neumocócico | 56.1% (13.4; 77.8) |
| 10 serotipos de vacuna neumocócicos | 67.1% (17.0; 86.9) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable (NTHi) | 15.0% ⁽⁴⁾ (-83.8; 60.7) |

CI Intervalo de confianza

(1) Primer episodio

(2) Periodo de seguimiento por un máximo de 40 meses a partir de las 2 semanas posteriores a la tercera dosis primaria

(3) No es estadísticamente significativo según criterios predefinidos (unilateral p=0.032). Sin embargo, en la cohorte TVC, la eficacia de la vacuna contra el primer episodio clínico de AOM fue del 19% (95% CI: 4.4; 31.4).

(4) No es estadísticamente significativo.

En otro ensayo de eficacia doble ciego, aleatorizado, a gran escala (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, 4907 lactantes (cohorte ATP) recibieron una vacuna experimental 11-valente (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de control (vacuna antihepatitis A) conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente a la primera incidencia de episodio de otitis media aguda con serotipos como los de la vacuna fue del 52.6% (IC de 95%: 35.0; 65.5). La eficacia específica a serotipo contra el primer episodio de otitis media aguda se demostró para los serotipos 6B (86.5%, IC de 95%: 54.9; 96.0), 14 (94.8%, IC de 95%: 61.0; 99.3), 19F (43.3%, IC de 95%: 6.3; 65.4) y 23F (70.8%, IC de 95%: 20.8; 89.2). Para los demás serotipos de la vacuna, el número de casos de otitis media aguda fue muy limitado como para permitir que pudiera obtenerse cualquier conclusión con respecto a la eficacia. La eficacia contra cualquier episodio de AOM debido a algún serotipo de neumococo fue del 51.5% (95% CI: 36.8; 62.9). La eficacia de la vacuna contra el primer episodio de NTHi AOM fue del 31.1% (95% CI: -3.7; 54.2). La eficacia contra cualquier episodio de NTHi AOM fue del 35.3% (95% CI: 1.8; 57.4). La eficacia estimada de la vacuna contra cualquier episodio clínico de otitis media independientemente de la etiología fue del 33.6% (95% CI: 20.8; 44.3).

Basándose en el puenteo inmunológico de la respuesta funcional de la vacuna (OPA) de Synflorix con la formulación 11-valente usada en POET, se espera que Synflorix ofrezca una eficacia protectora similar contra la otitis media aguda neumocócica.

No se observó un aumento en la incidencia de la AOM debido a otro patógeno bacteriano o serotipos distintos a los de la vacuna/ no relacionados con la vacuna en los ensayos COMPAS (en base a los pocos casos informados) o POET.

La efectividad contra la AOM diagnosticada por el médico informada por los padres se estudió en el estudio incluido dentro del ensayo FinIP. La efectividad de la vacuna fue del 6.1% (95% CI: -2.7; 14.1) en el esquema 3+1 y del 7.4% (95% CI: -2.8; 16.6) en el esquema 2+1 para este criterio de valoración de AOM en la cohorte de lactantes vacunados.

Impacto en el transporte nasofaríngeo (NPC)

El efecto de Synflorix en el transporte nasofaríngeo se analizó en 2 estudios doble ciego, aleatorios, con un control inactivo: en el estudio incluido de FinIP en Finlandia (5023 sujetos) y en COMPAS (1700 sujetos).

Tanto en COMPAS como en el estudio incluido en el ensayo finlandés, Synflorix redujo el transporte del tipo de vacuna con un aparente aumento de los serotipos de no vacuna (sin incluir los relacionados con la vacuna) que se observaron luego del refuerzo. Los resultados no fueron estadísticamente significantes en todos los análisis de COMPAS. Sin embargo, si se analizan todos juntos, hubo una tendencia a la disminución en el transporte neumocócico general.

En ambos estudios, hubo una disminución significativa de los serotipos individuales 6B y 19F. En el estudio finlandés representativo, también hubo una disminución significativa de los serotipos individuales 14, 23F y, en el esquema de 3 dosis primarias, del serotipo de reacción cruzada 19A.

En un estudio clínico, el NPC se evaluó en lactantes seropositivos (N=83), lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas (N=101) y se compararon con lactantes que nacieron VIH negativos de madres VIH negativas (N=100). La exposición o infección por VIH no pareció alterar el efecto de Synflorix en el transporte neumocócico hasta los 24 o 27 meses de edad, es decir, hasta los 15 meses después de la vacunación de refuerzo.

Efectividad en la vigilancia post-comercialización

En Brasil, se introdujo Synflorix en el programa de vacunación nacional (NIP) con un esquema 3+1 en lactantes (2, 4, 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) con una campaña de rescate en niños de hasta 2 años de edad. Con base en un control de casi 3 años posterior a la introducción de Synflorix, un estudio de casos y controles pareados reportó una disminución significativa de IPD

confirmada en cultivo o por PCR debido a cualquier serotipo de la vacuna e IPD debido a serotipos individuales 6B, 14 y 19A.

Tabla 4: Resumen de efectividad de Synflorix para IPD en Brasil

| Tipos de IPD⁽¹⁾ | Efectividad ajustada⁽²⁾ % (95% CI) |
|--|--|
| Cualquier IPD de serotipo de vacuna ⁽³⁾ | 83.8% (65.9;92.3) |
| - Neumonía invasiva o bacteriemia | 81.3% (46.9;93.4) |
| - Meningitis | 87.7% (61.4;96.1) |
| IPD por serotipos individuales ⁽⁴⁾ | |
| - 6B | 82.8% (23.8;96.1) |
| - 14 | 87.7% (60.8;96.1) |
| - 19A | 82.2% (10.7;96.4) |

(1) IPD confirmada por cultivo o PCR.

(2) La efectividad ajustada representa el porcentaje de reducción de IPD en el grupo vacunado con Synflorix comparado con el grupo no vacunado, controlando para factores confundidores.

(3) Los casos confirmados por cultivo o PCR para los serotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis.

(4) Serotipos individuales para los cuales se obtuvo significancia estadística en el análisis de efectividad controlando para factores confundidores (no se realizó ajuste por multiplicidad).

En Finlandia, se introdujo Synflorix en el NIP con un esquema 2+1 en lactantes (3, 5 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) sin campaña de rescate. La comparación entre el antes y el después del NIP sugiere una disminución significativa en la incidencia de cualquier IPD confirmado por cultivo, cualquier IPD de serotipo de vacuna e IPD debido al serotipo 19A.

Tabla 5: Índices de IPD y las reducciones de índice correspondientes en Finlandia

| IPD | Incidencia por 100,000 personas por año | | Reducción de índice relativo⁽¹⁾ % (95% CI) |
|---|--|-----------------------|--|
| | Antes de NIP | Después de NIP | |
| Cualquiera confirmada por cultivo | 62.9 | 12.9 | 80% (72;85) |
| Cualquier serotipo de vacuna ⁽²⁾ | 49.1 | 4.2 | 92% (86;95) |
| Serotipo 19A | 5.5 | 2.1 | 62% (20;85) |

(1) La tasa de reducción relativa indica cuánto se redujo la incidencia de IPD en niños ≤ 5 años de edad en la cohorte de Synflorix (seguido durante 3 años después de la introducción del NIP) contra cohortes históricos sin vacunación coincidentes en temporada y edad (cada uno seguido durante períodos de 3 años antes de la introducción de Synflorix en el NIP).

(2) Casos confirmados por cultivo para serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis.

En Quebec, Canadá, se introdujo Synflorix en el programa de vacunación infantil (2 dosis primarias a lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) después de 4.5 años de uso de Prevenar 7-valente. Sobre la base de la vigilancia de 1,5 años después de la incorporación de Synflorix, con una cobertura mayor al 90% en el grupo etario elegible para la vacuna, se observó una reducción en la incidencia de la IPD del serotipo de la vacuna (en gran medida debido a los cambios en la enfermedad del serotipo 7F) sin incremento concomitante en la incidencia de la IPD de serotipo Synflorix™

distinto al de la vacuna. En resumen, la incidencia de la IPD fue de 35/100,000 personas-años en las cohortes expuestas a Synflorix, y de 64/100,000 personas-años en aquellos expuestos a Prevenar 7-valente, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.03$). No pueden inferirse causas y efectos directos de estudios observacionales de este tipo.

Datos de inmunogenicidad

No inferioridad inmunológica a Prevenar 7-valente

La valoración de la eficacia potencial contra la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) antes de la certificación basada en una comparación de las respuestas inmunitarias frente a los siete serotipos incluidos en común en Synflorix y otra vacuna conjugada neumocócica para la cual se había evaluado previamente su eficacia protectora (es decir, Prevenar 7-valente), según se recomienda por la OMS. También se determinaron las respuestas inmunitarias frente a los tres serotipos adicionales en Synflorix.

En un ensayo de comparación directa con Prevenar 7-valente, se demostró la ausencia de inferioridad de la respuesta inmunitaria a Synflorix medida por ELISA para todos los serotipos, a excepción de 6B y 23F (límite superior del 96.5% CI alrededor de la diferencia entre los grupos >10%) (Tabla 6). Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, un 65.9% y 81.4% de los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses alcanzaron el umbral de anticuerpos (es decir, 0.20 µg/ml) un mes después de la tercera dosis de Synflorix en comparación con un 79.0% y 94.1% respectivamente, después de tres dosis de Prevenar 7-valente. La importancia clínica de estas diferencias no es clara, ya que se observó que Synflorix fue eficaz contra la IPD ocasionada por el serotipo 6B en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado por grupos (ver la Tabla 1).

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales en Synflorix (1, 5 y 7F) fue respectivamente del 97.3%, 99.0% y 99.5% y fue por lo menos tan adecuado como al de la respuesta a Prevenar 7-valente agregado frente a los 7 serotipos en común (95.8%).

Tabla 6: Análisis comparativo entre Prevenar 7-valente y Synflorix en porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos ≥ 0.20 µg/ml un mes después de la dosis 3

| Anticuerpo | Synflorix | | Prevenar 7-valente | | Diferencia en % ≥ 0.20 µg/ml (Prevenar 7-valente menos Synflorix) | | |
|------------|-----------|------|--------------------|------|--|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | 96.5% CI | |
| Anti-4 | 1106 | 97.1 | 373 | 100 | 2.89 | 1.71 | 4.16 |
| Anti-6B | 1100 | 65.9 | 372 | 79.0 | 13.12 | 7.53 | 18.28 |
| Anti-9V | 1103 | 98.1 | 374 | 99.5 | 1.37 | -0.28 | 2.56 |
| Anti-14 | 1100 | 99.5 | 374 | 99.5 | -0.08 | -1.66 | 0.71 |
| Anti-18C | 1102 | 96.0 | 374 | 98.9 | 2.92 | 0.88 | 4.57 |
| Anti-19F | 1104 | 95.4 | 375 | 99.2 | 3.83 | 1.87 | 5.50 |
| Anti-23F | 1102 | 81.4 | 374 | 94.1 | 12.72 | 8.89 | 16.13 |

Las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos post primarias provocadas por Synflorix contra los siete serotipos en común fueron inferiores que las provocadas por Prevenar 7-valente. Las GMC anteriores al refuerzo (8 a 12 meses después de la última dosis primaria) fueron en general similares en las dos vacunas. Después de la dosis de refuerzo, las GMC provocadas por Synflorix fueron inferiores para la mayoría de los serotipos en común con Prevenar 7-valente.

En el mismo estudio, se mostró que Synflorix produce anticuerpos funcionales frente a todos los serotipos de la vacuna. Para cada uno de los siete serotipos en común, 87.7% a 100% de los vacunados con Synflorix y 92.1% a 100% de los vacunados con Prevenar 7-valente alcanzaron un título ≥ 8 medido por ensayo opsonofagocítico (OPA) un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre las dos vacunas en términos del porcentaje de sujetos con títulos por OPA ≥ 8 fue <5% para todos los serotipos en común, incluidos 6B y 23F. Los valores medios geométricos de anticuerpos (GMT) por

OPA posteriores a la serie primaria y posteriores al refuerzo provocados por Synflorix fueron inferiores que los provocados por Prevenar 7-valente para los siete serotipos compartidos, excepto el serotipo 19F.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de los vacunados con Synflorix que alcanzaron un título ≥ 8 por OPA fueron respectivamente 65.7%, 90.9% y 99.6% después de la serie de vacunación primaria y 91.0%, 96.3% y 100% después de la dosis de refuerzo. La respuesta de OPA para los serotipos 1 y 5 fue inferior en magnitud que la respuesta para cada uno de los otros serotipos. Las implicancias de estos resultados en cuanto a la eficacia de la protección no se conocen. La respuesta al serotipo 7F fue en el mismo rango que para los siete serotipos en común entre las dos vacunas.

También se demostró que Synflorix induce una respuesta inmunitaria al serotipo de reacción cruzada 19A con 48.8% (95% CI: 42.9;54.7) de vacunas que alcanzan títulos por OPA ≥ 8 un mes después de una dosis de refuerzo.

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta de anticuerpos anamnésica medida por ELISA y OPA para los serotipos de vacunas y el serotipo de reacción cruzada 19A, lo que demuestra la inducción de memoria inmunitaria después de la serie primaria de tres dosis.

Datos de inmunogenicidad adicionales

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad:

Esquema primario de 3 dosis

En estudios clínicos, se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix después de una serie de vacunación primaria de 3 dosis (6941 sujetos) conforme a diferentes esquemas (incluidos 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad) y después de una cuarta (refuerzo) dosis (5645 sujetos) administrada al menos 6 meses después de la dosis primaria y a partir de los 9 meses en adelante. En general, se observaron respuestas de vacunas similares en los diferentes esquemas, aunque se registraron respuestas inmunes algo mayores en el esquema de 2-4-6 meses.

En un estudio clínico, en el que los lactantes fueron vacunados a las 6, 10, 14 semanas, el porcentaje de vacunados con Synflorix con concentraciones de anticuerpos ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ y con un título ≥ 8 por OPA quedó en el mismo rango que el porcentaje de los vacunados con Prevenar para los siete serotipos en común. Las diferencias observadas en el porcentaje de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA fueron inferiores al 5% para todos los serotipos a excepción del 19F (el porcentaje fue más alto en el grupo de Synflorix).

Esquema primario de 2 dosis

En estudios clínicos, se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix luego de una serie de vacunación primaria de 2 dosis (470 sujetos) conforme a diferentes esquemas (incluidos 6-14 semanas, 2-4 o 3-5 meses de edad) y después de una tercera (refuerzo) dosis (470 sujetos) administrada al menos 6 meses después de la última dosis primaria y a partir de los 9 meses en adelante.

En un estudio clínico se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix en sujetos que recibieron 2 o 3 dosis en cuatro países europeos. Si bien no se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos en los porcentajes de sujetos con una concentración de anticuerpos $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), los porcentajes de sujetos para los serotipos 6B y 23F fueron más bajos que para los otros serotipos de vacunas (Tabla 7 y Tabla 8). El porcentaje más bajo de sujetos con títulos por OPA ≥ 8 en los sujetos inmunizados con dos dosis en comparación con los sujetos inmunizados con 3 dosis fue inferior para los serotipos 6B, 18C y 23F (74.4%, 82.8%, 86.3% respectivamente para el esquema de 2 dosis y 88.9%, 96.2%, 97.7% respectivamente para el esquema de 3 dosis). En total, la persistencia de la respuesta inmune hasta el refuerzo a los 11 meses de edad fue menor en los sujetos inmunizados con 2 dosis. Se observó una respuesta secundaria con ambos esquemas, lo cual indica el cebado inmunitario para cada serotipo de vacuna (Tabla 7 y Tabla 8). Después de la dosis de refuerzo, se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos por OPA ≥ 8 en el esquema de 2 dosis para los serotipos 5 (87.2% frente a 97.5% para los sujetos inmunizados con 3 dosis) y 6B (81.1% frente a 90.3%), todas las demás respuestas fueron comparables.

Tabla 7: Porcentaje de sujetos inmunizados con 2 dosis con concentraciones de anticuerpos $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la dosis primaria y un mes después del refuerzo

| Anticuerpo | $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| | Posterior a primaria | | | Posterior a refuerzo | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 97.4 | 93.4 | 99.3 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-4 | 98.0 | 94.4 | 99.6 | 100 | 97.6 | 100 |
| Anti-5 | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 100 | 97.6 | 100 |
| Anti-6B | 55.7 | 47.3 | 63.8 | 88.5 | 82.4 | 93.0 |
| Anti-7F | 96.7 | 92.5 | 98.9 | 100 | 97.7 | 100 |
| Anti-9V | 93.4 | 88.2 | 96.8 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-14 | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 99.4 | 96.5 | 100 |
| Anti-18C | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 100 | 97.7 | 100 |
| Anti-19F | 92.8 | 87.4 | 96.3 | 96.2 | 91.8 | 98.6 |
| Anti-23F | 69.3 | 61.3 | 76.5 | 96.1 | 91.7 | 98.6 |

Tabla 8: Porcentaje de sujetos inmunizados con 3 dosis con concentraciones de anticuerpos $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la dosis primaria y un mes después del refuerzo

| Anticuerpo | $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| | Posterior a primaria | | | Posterior a refuerzo | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 98.7 | 95.3 | 99.8 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-4 | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97.6 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-6B | 63.1 | 54.8 | 70.8 | 96.6 | 92.2 | 98.9 |
| Anti-7F | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-9V | 99.3 | 96.4 | 100 | 100 | 97.5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97.6 | 100 | 98.6 | 95.2 | 99.8 |
| Anti-18C | 99.3 | 96.4 | 100 | 99.3 | 96.3 | 100 |
| Anti-19F | 96.1 | 91.6 | 98.5 | 98.0 | 94.2 | 99.6 |
| Anti-23F | 77.6 | 70.2 | 84.0 | 95.9 | 91.3 | 98.5 |

Para el serotipo de reacción cruzada 19A, se observaron GMC de anticuerpos por ELISA similares posteriores a la vacunación primaria y al refuerzo para el esquema de 2 dosis [0.14 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.12;0.17) y 0.73 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.58;0.92)] y el esquema de 3 dosis [0.19 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.16;0.24) y 0.87 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0.69;1.11)]. El porcentaje de sujetos con títulos por OPA ≥ 8 y GMT observados después de la vacunación primaria y del refuerzo fueron menores en el esquema de 2 dosis que en el esquema de 3 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta secundaria que indica impresión inmunitaria.

No se conocen las consecuencias clínicas de las respuestas inmunitarias más bajas luego de la vacunación primaria y de refuerzo observadas después del esquema primario de 2 dosis.

En un estudio clínico realizado en Sudáfrica se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix luego de una serie de 3 dosis (6-10-14 semanas de edad) o 2 dosis (6-14 semanas de edad) seguida de una dosis de refuerzo a los 9-10 meses de edad. Después de la vacunación primaria, para los serotipos de vacuna, el porcentaje de sujetos que alcanzó el umbral inmunitario y con títulos por OPA ≥ 8 era similar después de 2 dosis en comparación con las 3 dosis, con excepción de un menor porcentaje de OPA para el serotipo 14. Los anticuerpos GMC y GMT por OPA eran inferiores después de 2 dosis para la mayoría de los serotipos de vacuna.

Para el serotipo de reacción cruzada 19A, se observaron porcentajes similares de sujetos que alcanzaron el umbral inmunitario, títulos por OPA ≥ 8 y anticuerpos GMC y GMT por OPA similares después de la vacunación primaria en ambos grupos. En general, la persistencia previa al refuerzo de respuestas inmunes fue inferior en las 2 dosis en comparación con el grupo de la serie de 3 dosis para la mayoría de los serotipos de vacuna y era similar para el serotipo 19A.

Dosis de refuerzo a los 9-10 meses de edad

En el estudio realizado en Sudáfrica, la dosis de refuerzo administrada a los 9-10 meses de edad provocó notables aumentos en los anticuerpos GMC y GMT por OPA para cada serotipo de vacuna y el serotipo 19 A en ambos grupos de serie de 2 y 3 dosis, lo que indica respuesta inmunológica primaria.

Dosis de refuerzo a los 9-12 meses en comparación con los 15-18 meses de edad

Un estudio clínico realizado en India que evaluó la dosis de refuerzo administrada entre los 9-12 o 15-18 meses de edad en 66 y 71 niños, respectivamente, posterior a vacunación primaria a las 6, 10 y 14 semanas de edad, no sugirió diferencias entre los grupos en términos de anticuerpos GMC. Se observó mayor cantidad de GMT por OPA en el grupo vacunado a los 15-18 meses de edad para la mayoría de los serotipos de vacuna y serotipo 19A. Sin embargo, no se conoce la importancia clínica de esta observación.

Memoria inmunitaria

Durante el seguimiento del estudio europeo que evalúa los esquemas de vacunación primaria de 2 y 3 dosis, se demostró la persistencia de anticuerpos a los 36-46 meses de edad en sujetos que habían recibido una serie de vacunación primaria de 2 dosis seguida de una dosis de refuerzo con al menos 83.7% de los sujetos restantes seropositivos para los serotipos de la vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A. En sujetos que habían recibido una serie de vacunación primaria de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo, por lo menos 96.5% de los sujetos permanecieron seropositivos para los serotipos de la vacuna y 86.4% para el serotipo 19A. Después de una dosis única de Synflorix administrada durante el 4to año de vida, como una dosis de provocación, la cantidad de veces en que aumentaron las GMC de anticuerpos por ELISA y los GMT por OPA, antes y después de la vacunación, también fue similar entre los sujetos inmunizados con 2 dosis y los inmunizados con 3 dosis. Estos resultados indican que se genera memoria inmunitaria para todos los serotipos de la vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A.

Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados

Se evaluaron las respuestas inmunes provocadas por Synflorix en niños mayores no vacunados previamente en tres estudios clínicos.

El primer estudio clínico evaluó las respuestas inmunes para serotipos de la vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A en niños de 7 a 11 meses, 12 a 23 meses y 2 a 5 años:

- Los niños de entre 7 y 11 meses recibieron 2 dosis primarias seguidas de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de refuerzo en este grupo etario fueron en general similares a aquellas observadas después de la dosis de refuerzo en lactantes menores de 6 meses de edad que habían sido inmunizados con 3 dosis.
- En los niños de entre 12 y 23 meses, las respuestas inmunes provocadas después de dos dosis fueron comparables a las respuestas provocadas después de las tres dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para los serotipos de la vacuna 18C y 19F así como para el serotipo 19A para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12 a 23 meses.
- En los niños de 2 a 5 años que recibieron 1 dosis, las GMC de anticuerpos por ELISA fueron similares para 6 serotipos de vacuna así como para el serotipo 19A que las obtenidas después de un esquema de vacunación de 3 dosis en lactantes de menos de 6 meses de edad mientras que fueron menores para 4 serotipos de vacuna (serotipos 1, 5, 14 y 23F). Las GMT por OPA fueron similares o mayores después de una dosis única que con una serie primaria de 3 dosis en lactantes de menos de 6 meses de edad, excepto para el serotipo 5.

En el segundo estudio clínico, una sola dosis administrada cuatro meses después de dos dosis de rescate a los 12-20 meses de edad obtuvieron un aumento marcado de las GMC por ELISA y GMT por OPA (en comparación con las respuestas previas y posteriores a la última dosis), lo que indica que las dos dosis de rescate proporcionan una preparación adecuada.

El tercer estudio clínico demostró que la aplicación de 2 dosis con un intervalo de 2 meses comenzando a los 36-46 meses de edad tuvo como resultado GMC de anticuerpos por OPA y por ELISA mayores que las observadas un mes después de una vacunación primaria de 3 dosis para cada serotipo de vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A. La proporción de sujetos con una concentración de anticuerpos por ELISA ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ o un título por OPA ≥ 8 para cada serotipo de vacuna fue comparable o mayor en el grupo de rescate que en los lactantes inmunizados con 3 dosis.

La persistencia a largo plazo de los anticuerpos no ha sido investigada después de la aplicación de una serie primaria en lactantes más un refuerzo, o después de una inmunización con 2 dosis en niños mayores.

En un estudio clínico se demostró que Synflorix puede aplicarse de manera segura como dosis de refuerzo en el segundo año de vida en niños que hayan recibido 3 dosis primarias de Prevenar 7-valente. Este estudio demostró que las respuestas inmunes contra los 7 serotipos en común fueron comparables a aquellas provocadas por una dosis de refuerzo de Prevenar 7-valente. No obstante, los niños que recibieron Prevenar 7-valente en la serie primaria no serán inmunizados contra los serotipos adicionales que contiene Synflorix (1, 5, 7F). Por lo tanto, no puede predecirse el grado y la duración de la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva y la otitis media debidas a estos tres serotipos en niños de este grupo etario después de una dosis única de Synflorix.

Datos de inmunogenicidad en bebés prematuros

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix en bebés muy prematuros (período de gestación de 27 a 30 semanas) (N=42), bebés prematuros (período de gestación de 31 a 36 semanas) (N=82) y bebés nacidos a término (período de gestación > 36 semanas) (N=132) luego de una serie de vacunación primaria de 3 dosis administradas a los 2, 4, 6 meses de edad. Se evaluó la inmunogenicidad luego de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) administrada entre los 15 y 18 meses de edad en 44 bebés muy prematuros, 69 bebés prematuros y 127 bebés nacidos a término.

Un mes después de la serie de vacunación primaria (es decir, después de la tercera dosis), para cada serotipo de vacuna al menos el 92.7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ y al menos el 81.7% alcanzó títulos por OPA ≥ 8 excepto para el serotipo 1 (al menos un 58.8% con títulos por OPA ≥ 8). Se observaron valores similares de GMC de anticuerpos y GMT por OPA en todos los bebés, excepto por valores de GMC de anticuerpos más bajos para los serotipos 4, 5, 9V y el serotipo de reacción cruzada 19A en bebés muy prematuros y para el

serotipo 9V en bebés prematuros y un valor de GMT por OPA más bajo para el serotipo 5 en bebés muy prematuros. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

Un mes después de la dosis de refuerzo, se observaron aumentos en las GMC de anticuerpos por ELISA y los GMT por OPA para cada serotipo de vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A, lo que indica el desarrollo de memoria inmunitaria. Se observaron valores similares de GMC de anticuerpos y GMT por OPA en todos los bebés, excepto por un valor de GMT por OPA más bajo para el serotipo 5 en los bebés muy prematuros. En total, para cada serotipo de vacuna al menos un 97.6% de los sujetos alcanzaron concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ y al menos un 91.9% alcanzó títulos por OPA ≥ 8 .

Immunogenicidad en población especial

Lactantes seropositivos (VIH +/+) y lactantes VIH negativos que nacieron de madres seropositivas (VIH +/-)

En un estudio clínico realizado en Sudáfrica se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix luego de una serie de vacunación primaria de 3 dosis (6, 10 y 14 semanas de edad) seguida de una dosis de refuerzo (9 a 10 meses de edad) en 70 lactantes seropositivos (VIH +/+), 91 lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas (VIH +/-) y 93 lactantes que nacieron VIH negativos de madres VIH negativas (VIH -/-). Solo debían inscribirse los lactantes VIH +/+ con clasificación de la OMS etapa 1 (asintomáticos) o 2 (síntomas leves).

Para la mayoría de los serotipos de vacuna, en las comparaciones grupales no se sugirieron diferencias en las respuestas inmunes posteriores a la vacunación primaria entre los grupos VIH +/+ y VIH -/-, o los grupos VIH +/- y VIH -/-, excepto por una tendencia a un menor porcentaje de sujetos que alcanzaban títulos por OPA ≥ 8 y GMT por OPA inferiores en el grupo VIH +/+. No se conoce la importancia clínica de esta respuesta por OPA inferior posterior a la vacunación primaria. Para el serotipo de reacción cruzada 19A, los resultados no sugirieron ninguna diferencia en los anticuerpos GMC por ELISA y GMT por OPA entre los grupos.

La dosis de refuerzo de Synflorix en lactantes VIH +/+ y VIH +/- provocó importantes aumentos en los anticuerpos GMC por ELISA y GMT por OPA para cada serotipo de vacuna y serotipo 19A, lo que indica una respuesta inmunológica. Para la mayoría de los serotipos de vacuna y serotipo 19A, las comparaciones grupales no sugirieron ninguna diferencia posterior a la dosis de refuerzo en los anticuerpos GMC por ELISA y GMT por OPA entre los grupos VIH +/+ y VIH -/-, o los grupos VIH +/- y VIH -/.

Los resultados de la proteína D sugirieron respuestas inmunes comparables posteriores a la vacunación primaria y a la dosis de refuerzo entre los grupos.

En cada grupo, la persistencia de las respuestas inmunes se observó a los 24-27 meses de edad, es decir, hasta 15 meses después de la vacunación de refuerzo.

Niños con anemia drepanocítica

En un estudio clínico realizado en Burkina Faso se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrada a 146 niños con SCD (enfermedad de la hemoglobina SS, enfermedad de la hemoglobina SC o con beta-talasemia) en comparación con 143 niños de la misma edad sin SCD. Entre los niños con SCD, 48 con menos de 6 meses de edad recibieron la vacunación primaria a las 8, 12 y 16 semanas de edad, seguida de la dosis de refuerzo a los 9-10 meses de edad; 50 niños entre 7 y 11 meses y 48 niños entre 12 y 23 meses iniciaron la vacunación de recuperación según la edad. La respuesta inmune a Synflorix para cada uno de los serotipos de vacuna y el serotipo 19A, así como la proteína D, no parece ser afectada por la SCD.

Niños con disfunción esplénica

La inmunogenicidad y la seguridad de Synflorix fueron evaluadas en una cantidad limitada de sujetos inmunizados o no inmunizados con esplenía congénita o adquirida, disfunción esplénica o deficiencias complementarias: 6 sujetos de 2-5 años de edad y 40 sujetos de 6-17 años de edad (Synflorix se indica hasta los 5 años de edad). Se ha demostrado que Synflorix es inmunogénico y no se observaron nuevas cuestiones de seguridad en este estudio.

Inmunogenicidad de Synflorix que contiene el conservante 2-fenoxietanol (2-PE)

La inmunogenicidad de Synflorix que contiene el conservante 2-PE (presentado en un envase con 4 dosis) fue evaluada en lactantes saludables vacunados a las 6, 10 y 18 semanas de edad y comparada con los que recibieron Synflorix sin conservantes agregados (160 sujetos inscriptos por grupo).

Las respuestas inmunitarias se compararon utilizando criterios de no inferioridad en lo que respecta a la razón de GMC de anticuerpos (GMC del grupo de sujetos que reciben Synflorix sin 2-PE sobre GMC del grupo de sujetos que reciben Synflorix con 2-PE) para cada uno de los 10 serotipos de la vacuna y para el serotipo de reacción cruzada 19A.

La no inferioridad se demostró ya que el límite superior del 95% CI bilateral de las razones de GMC de anticuerpos estaba debajo de 2 para cada uno de los 10 serotipos de la vacuna y para el serotipo 19A. Además, los OPA GMT estaban en los mismos rangos para ambos grupos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios con una formulación de vacuna 11-valente representativa de Synflorix no revelaron ningún peligro especial para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis únicas y repetidas.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

Plazo de validez

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar.

Almacenar en el envase original para proteger de la luz.

Frasco ampula multidosis

Para obtener información sobre las condiciones de almacenamiento una vez abierto, consulte la sección “Precauciones especiales para la eliminación y manipulación”.

Naturaleza y contenido del envase

Synflorix se presenta:

- en frascos ampula (vidrio tipo 1) para 1 dosis (0.5 ml) con una tapa (goma butílica). Tamaños de paquete de 1, 10 o 100.

- en frascos ampula (vidrio tipo 1) para 2 dosis (1 ml) con una tapa (goma butílica). Tamaño de paquete de 100.
- en frascos ampula (vidrio tipo 1) para 4 dosis (2 ml) con una tapa (goma butílica). Tamaño de paquete de 10 o 100.

Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

Synflorix es una suspensión blanca turbia. Bajo almacenamiento se suele observar en el frasco ampula un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido del frasco ampula deberá examinarse visualmente tanto antes como después de agitarlo en busca de cualquier materia extraña en forma de partículas y/o aspecto físico anormal antes de la administración.

En caso de que se observe una u otra de estas anomalías, deseche la vacuna.

La vacuna deberá estar a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Después de la primera apertura del frasco ampula multidosis

Frasco ampula para 2 dosis

Después de la primera apertura del frasco ampula para 2 dosis, se recomienda su uso inmediato.

Si no se usa inmediatamente, la vacuna restante deberá conservarse entre 2 °C y 8 °C y protegerse de la luz del sol. El frasco ampula para 2 dosis debe desecharse al final de cada sesión de inmunización o después de 6 horas a partir de la primera apertura, lo que sea primero.

Frasco ampula para 4 dosis

Una vez abierta, la ampula multidosis deberá mantenerse refrigerada (2 °C a 8°C).

El frasco ampula de 4 dosis de Synflorix del cual se hayan extraído una o más dosis durante una sesión de inmunización se puede utilizar en sesiones de inmunización subsiguientes hasta un máximo de 28 días, siempre y cuando se cumplan todas las condiciones a continuación (descritas en la declaración de política de la OMS: El uso de frascos ampulas multidosis abiertos en sesiones de inmunización subsiguientes. OMS/V&B/00.09):

- La fecha de vencimiento no haya pasado.
- Las vacunas se almacenen en condiciones de cadena de frío adecuadas.
- El septo del frasco ampula de la vacuna no se haya sumergido en agua.
- Se utilicen técnicas asépticas para retirar las dosis.
- El monitor del frasco ampula de la vacuna (VVM), si acoplado, no ha llegado al punto de desecho.

Cuando se use un frasco ampula multidosis, deberá extraerse cada dosis de 0.5 ml con una aguja y jeringa estériles. Al igual que con otras vacunas, cada dosis de vacuna deberá extraerse bajo condiciones asépticas y deberán tomarse las precauciones necesarias para evitar la contaminación del contenido.

Cualquier producto no usado o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

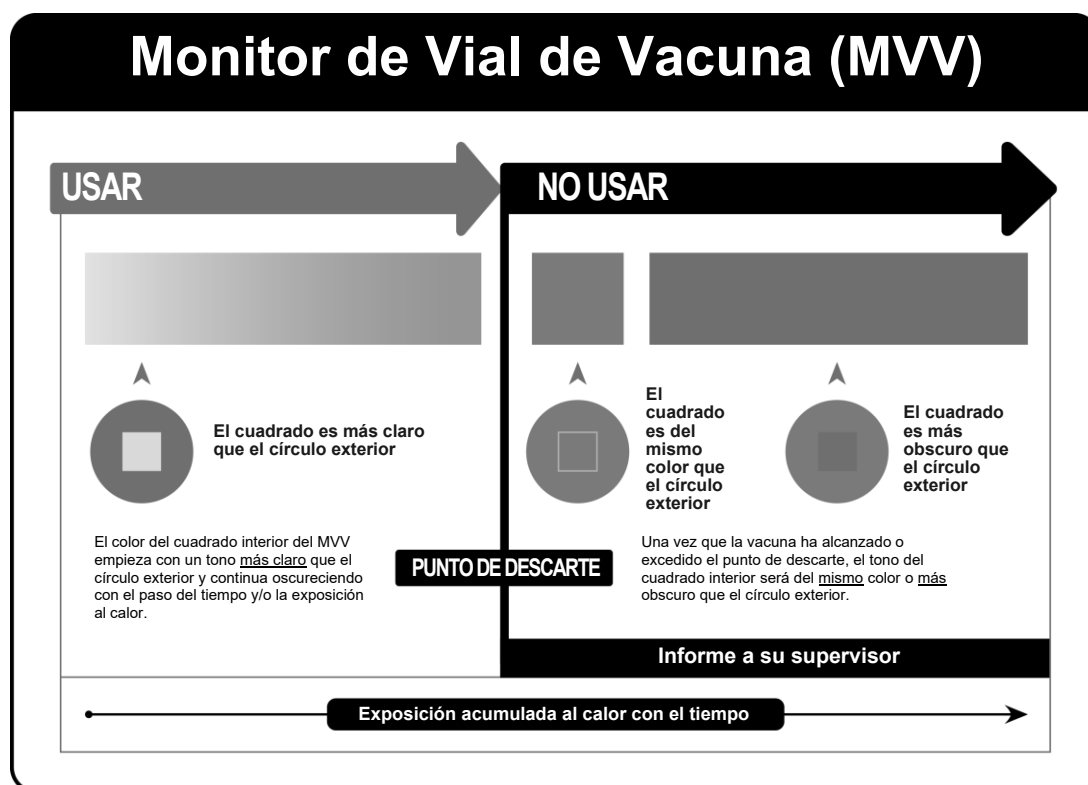
Monitor del de la Vacuna (ver la infografía “Vaccine Vial Monitor” (VVM) al final del prospecto)

El Monitor de la Vacuna (VVM) forma parte ya sea de la etiqueta o de la tapa del frasco ampula que se utiliza en todos los lotes de Synflorix suministrados por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del frasco ampula para 1 dosis (0.5 ml) y 4 dosis (2 ml) o en la tapa

del frasco ampula para 2 dosis (1 ml) de la vacuna es un VVM. Se trata de un punto sensible al tiempo y a la temperatura que ofrece una indicación del calor acumulado al que se ha visto expuesto el frasco ampula. Advierte al usuario final cuando sea probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna a un nivel mayor del aceptable.

La interpretación del VVM es sencilla. Fíjese en el cuadrado interior. Su color cambiará progresivamente. Siempre y cuando el color de este cuadrado sea más claro que el color del círculo exterior, entonces podrá usarse la vacuna. En cuanto el color del cuadrado interior sea el mismo, o más oscuro, que el del círculo exterior, deberá desecharse el frasco ampula.

Es absolutamente crítico asegurarse de que se cumplan las condiciones de almacenamiento especificadas anteriormente (en particular la cadena de frío). GlaxoSmithKline Biologicals no asumirá ninguna responsabilidad en el caso de que Synflorix no se haya conservado de conformidad con las instrucciones de almacenamiento.



Para mayor información, por favor póngase en contacto con el fabricante.

Prevenar es una marca comercial propiedad de Pfizer. El grupo de empresas GSK posee la propiedad o la licencia de Synflorix.

WHO Product Information

Version number: GDS017/WHO Product Information 15 / Date of issue: 22/07/2020

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

INFORMAÇÃO DE PRODUTO DA OMS

NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix - suspensão para injeção
Vacina antipneumocócica polissacarídica conjugada (adsorvida)

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém 1 micrograma de polissacarídeo dos serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} e 23F^{1,2}, e 3 microgramas de polissacarídeo dos serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} e 19F^{1,4}.

| | |
|---|------------------------------------|
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas de Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável) como proteína portadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com a proteína portadora do toxoide tetânico | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com a proteína portadora do toxoide diftérico | 3-6 microgramas |

Excipientes:

Recipientes com 1 e 2 doses:

Cloreto de sódio, água para injeções

Recipiente com 4 doses:

Cloreto de sódio, 2-fenoxietanol (5 miligramas), água para injeções

Synflorix é uma suspensão branca turva. Um depósito branco fino com um sobrenadante sem cor pode ser observado no momento do armazenamento do frasco.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra a doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade. Consulte as seções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Propriedades farmacodinâmicas” para informações sobre proteção contra serotipos pneumocócicos específicos.

O uso do Synflorix deve ser determinado com base em recomendações oficiais levando em consideração o impacto em doenças pneumocócicas em diferentes faixas etárias, bem como a variabilidade da epidemiologia em diferentes áreas geográficas.

Posologia e modo de administração

Posologia

Lactentes entre as 6 semanas e os 6 meses de idade:

Esquema de imunização primária de três doses

O esquema de imunização recomendado que garante proteção otimizada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada uma. O esquema de imunização primária infantil consiste em três doses, sendo a primeira geralmente administrada aos 2 meses de idade e com intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada em lactentes com idade mínima de até 6 semanas.

Recomenda-se uma (quarta) dose de reforço pelo menos 6 meses após a última dose primária, podendo ser administrada dos 9 meses de idade em diante (de preferência entre 12 e 15 meses de idade) (ver as seções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

Esquema de imunização primária de duas doses

Alternativamente, quando o Synflorix é administrado como parte de um programa de imunização infantil rotineiro, pode-se usar um esquema de três doses de 0,5 ml cada uma. A primeira dose pode ser administrada já às 6 semanas de idade, com a segunda dose administrada dois meses depois. Recomenda-se uma (terceira) dose de reforço pelo menos 6 meses após a administração da última dose primária, podendo ser administrada dos 9 meses de idade em diante (de preferência entre 12 e 15 meses de idade) (ver a seção “Propriedades farmacodinâmicas”).

Lactentes e crianças não vacinados \geq 7 meses de idade:

- lactentes com idade entre 7 e 11 meses: o esquema de vacinação consiste em duas doses primárias de 0,5 ml administradas com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Recomenda-se uma (terceira) dose de reforço no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses após a última dose primária.
- crianças com idade entre 12 meses e 5 anos: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.

As recomendações oficiais devem ser levadas em consideração quando se efetua a imunização com Synflorix (para lactentes prematuros, ver as seções “Efeitos indesejáveis” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

Recomenda-se que as crianças que receberam uma primeira dose de Synflorix completem todo o ciclo de vacinação com Synflorix.

Populações especiais

Nos indivíduos que tiverem condições subjacentes que os predisõem à doença pneumocócica invasiva (como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), anemia falciforme ou disfunção esplênica), o Synflorix pode ser administrado de acordo com os esquemas mencionados acima, exceto por um esquema de 3 doses que deve ser administrado como vacinação primária em bebês, iniciando a vacinação antes dos 6 meses de vida (veja as seções “Advertências e precauções especiais de utilização” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Synflorix em crianças acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais preferidos são a região anterolateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltoide do braço em crianças pequenas.

Contraindicações

Synflorix não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da vacina (ver seção “Composição Qualitativa e Quantitativa”).

Como com outras vacinas, a administração de Synflorix deve ser adiada em indivíduos com uma doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de infecção de menor importância, como um resfriado, não deve causar o adiamento da vacinação.

Advertências e precauções especiais de utilização

Constitui uma boa prática clínica preceder a vacinação com uma revisão do histórico clínico (especialmente em relação às vacinações anteriores e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e com um exame físico.

Antes da imunização

Como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento e supervisão médica apropriados deverão estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Deve-se levar em consideração o risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas quando se administra a série de doses da primoimunização a lactentes muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação) e, especialmente, nos que apresentam antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Synflorix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existem informações sobre a administração subcutânea de Synflorix.

Em crianças com 2 anos de idade, pode ocorrer síncope (desmaio) seguido, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. É importante que os procedimentos estejam adequados para evitar ferimentos resultantes de desmaios.

Como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Synflorix deve ser administrado com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou com uma doença de coagulação, pois pode ocorrer hemorragia após administração intramuscular a estes indivíduos.

Informações sobre a proteção conferida pela vacina

Recomendações oficiais para imunização contra difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b também devem ser seguidas.

Não há evidência suficiente de que Synflorix proporciona proteção contra serotipos pneumocócicos não contidos na vacina, exceto o serotipo 19A com reação cruzada (consulte a seção “Propriedades farmacodinâmicas”) ou contra *Haemophilus influenzae* não tipável. O Synflorix não fornece proteção contra outros micro-organismos.

Como com qualquer vacina, o Synflorix pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva, pneumonia ou otite média causadas pelos serotipos da vacina e o serotipo 19A de reação cruzada. Além disso, como a otite média e a pneumonia são causadas por muitos micro-organismos diferentes de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* representados pela vacina, espera-se que a proteção geral contra essas doenças seja limitada e substancialmente menor que a proteção contra a doença invasiva causada pelos serotipos da vacina e o serotipo 19A (consulte a seção “Propriedades farmacodinâmicas”).

Em ensaios clínicos, o Synflorix obteve resposta imune para todos os dez serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude das respostas variou entre os serotipos. A resposta imune funcional aos serotipos 1 e 5 foi menor em magnitude do que a resposta contra todos os outros serotipos da vacina. Não se sabe se essa resposta imune funcional menor contra os serotipos 1 e 5 resultará em menor eficácia de proteção contra a doença invasiva, pneumonia ou otite média causada por esses serotipos (consulte a seção “Propriedades farmacodinâmicas”).

As crianças devem receber o regime de dose de Synflorix que é apropriado à sua idade no momento do início da série de vacinação (consulte a seção “Posologia e modo de administração”).

Terapia imunossupressiva e imunodeficiência

Crianças com resposta imune deficiente, seja devido ao uso de terapia com imunossuppressores, defeito genético, infecção por HIV, exposição pré-natal à terapia antirretroviral e/ou ao HIV, ou outras causas, poderão ter redução da resposta de produção de anticorpos após a imunização.

Dados de segurança e imunogenicidade estão disponíveis para lactentes infectados pelo HIV (assintomáticos ou com sintomas leves, de acordo com a classificação da OMS), lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas. Crianças com anemia falciforme e crianças com disfunção esplênica (consulte as seções “Efeitos indesejados” e “Propriedades farmacodinâmicas”). Os dados de segurança e imunogenicidade para o Synflorix não estão disponíveis para indivíduos em outros grupos imunocomprometidos específicos, e a vacinação deve ser considerada individualmente (veja a seção “Posologia e método de administração”).

Synflorix dados de segurança e imunogenicidade em crianças com maior risco de infecções pneumocócicas (por ex., crianças com anemia falciforme, disfunção esplênica congênita e adquirida, infecção por HIV, neoplasias malignas, síndrome nefrótica). A imunização em grupos de alto risco deve ser considerada individualmente (ver a seção “Posologia e modo de administração”).

O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso de vacinas pneumocócicas polissacarídicas do tipo 23-valente em crianças ≥ 2 anos de idade com alterações (tal como anemia falciforme, asplenia, infecção por HIV, doença crônica ou com outras doenças que causam imunocomprometimento), colocando-as em maior risco para a doença invasiva devido ao *Streptococcus pneumoniae*. Sempre que recomendado, crianças em risco com ≥ 24 meses de idade e já primovacinadas com Synflorix devem receber vacina pneumocócica polissacarídica do tipo 23-valente. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (Synflorix) e a vacina pneumocócica polissacarídica do tipo 23-valente não deve ser menor que 8 semanas. Não há dados disponíveis para indicar se a administração da vacina pneumocócica polissacarídica em crianças primovacinadas com Synflorix pode resultar em hiper-responsividade a futuras doses da vacina pneumocócica polissacarídica ou da vacina pneumocócica conjugada.

Uso profilático de antipiréticos

A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente depois da administração das vacinas pode diminuir a incidência e a intensidade das reações febris pós-vacinação. Os dados clínicos gerados com paracetamol e ibuprofeno sugerem que o uso profilático de paracetamol pode reduzir a taxa de febre, enquanto o uso profilático de ibuprofeno mostrou um efeito limitado em reduzir a taxa de febre. Os dados clínicos sugerem que o paracetamol pode reduzir a resposta imune ao Synflorix. Entretanto, a relevância clínica dessa observação é desconhecida.

O uso de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendado:

- para todas as crianças que recebem Synflorix simultaneamente com vacinas contendo o agente causador da tosse convulsa de célula completa, devido à maior taxa de reações febris (consulte a seção “Efeitos indesejáveis”).
- para crianças com distúrbios convulsivos e com histórico anterior de convulsões febris.

O tratamento com antipirético deve ser iniciado de acordo com as diretrizes de tratamento locais.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso com outras vacinas

Synflorix pode ser administrado simultaneamente com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina inativada contra a poliomielite (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina conjugada antimeningocócica do serogrupo C (conjugada com CRM₁₉₇ e TT), vacina conjugada antimeningocócica do serogrupo A, C, W-135 e Y (conjugada com TT), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina oral contra o rotavírus. As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunitárias e os perfis de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afetados, com exceção da resposta ao vírus da poliomielite tipo 2 inativado, em relação ao qual se observaram resultados inconsistentes em todos os estudos (a seroproteção variou entre 78% e 100%). Além disso, quando a vacina antimeningocócica dos serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugada com TT) foi coadministrada com uma dose de reforço do Synflorix durante o segundo ano de vida em crianças iniciadas com 3 doses de Synflorix, foram observados uma concentração média geométrica (CMT) de anticorpos e título de média geométrica de ensaio opsonofagocítico (OPA GMT) mais baixos para um serotipo pneumocócico (18C). Observou-se uma intensificação da resposta de anticorpos contra os antígenos do conjugado Hib-TT, diftérico e tetânico. A relevância clínica das observações acima é desconhecida.

Uso com medicamentos imunossupressivos sistêmicos

Como com outras vacinas, é esperado que não seja produzida uma resposta adequada em pacientes em tratamento imunossupressor.

Uso com administração profilática de antipiréticos

Dados clínicos sugerem que a administração profilática de paracetamol, usado para reduzir a taxa de possíveis reações febris pós-vacinação, pode reduzir a resposta imune do Synflorix. No entanto, a relevância clínica dessa observação não é conhecida. Consulte a seção “Advertências e precauções especiais de utilização”.

Gravidez e aleitamento

Como Synflorix não se destina a ser utilizado em adultos, não existem dados suficientes sobre a utilização durante a gravidez ou amamentação, e não foram realizados estudos de reprodução adequados em animais.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança do Synflorix foi baseada em ensaios clínicos envolvendo a administração de 63.905 doses de Synflorix em 22.429 crianças saudáveis e 137 lactentes prematuros como primovacinação. Além disso, 19.466 crianças e 116 lactentes prematuros receberam uma dose de reforço de Synflorix no segundo ano de vida. Também foi avaliada a segurança em 435 crianças de 2 a 5 anos de idade não previamente vacinadas, das quais 285 receberam 2 doses de Synflorix. Em todos os ensaios, Synflorix foi administrado simultaneamente com as vacinas recomendadas na infância.

Em lactentes, as reações adversas mais frequentes observadas após a primovacinação foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram respectivamente após aproximadamente 41% e 55% de todas as doses. Após a vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente 51% e 53%. A maioria destas reações teve uma gravidade leve a moderada e tiveram uma duração curta.

Não se observou qualquer aumento da incidência ou da gravidade das reações adversas com as doses subsequentes da série de primovacinação.

A reatogenicidade local do ciclo da primovacinação foi semelhante em lactentes < 12 meses de idade e crianças > 12 meses de idade, exceto para dor no local da injeção, para a qual a incidência aumentou com o aumento da idade: dor foi relatada em mais de 39% de lactentes < 12 meses de idade e em mais de 58% de crianças > 12 meses de idade.

Após a vacinação de reforço, crianças > 12 meses de idade possuem maior probabilidade de ocorrência de reações no local da injeção em comparação com taxas observadas em lactentes durante a série de primovacinações com Synflorix.

Após a vacinação intensificada em crianças de 12 a 23 meses de idade, a urticária foi relatada com mais frequência (incomum) comparada às taxas observadas em lactentes durante a primovacinação e a vacinação de reforço.

A reatogenicidade foi mais elevada em crianças que receberam simultaneamente vacinas contra a tosse convulsa de célula completa. Em um estudo clínico, administraram-se a crianças Synflorix (N=603) ou Prevenar heptavalente (N=203) em concomitância com uma vacina contendo DTPw. Após o ciclo de primovacinação, foi notificada febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $> 39^{\circ}\text{C}$ respectivamente em 86,1% e 14,7% das crianças às quais se administrou Synflorix e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar heptavalente.

Em estudos clínicos comparativos, a incidência de acontecimentos adversos locais e gerais notificados no período de 4 dias após cada dose de vacinação estava dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com Prevenar heptavalente.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas (para todos os grupos de idade) foram classificadas de acordo com a frequência:

As frequências são indicadas como:

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Muito frequentes: | ($\geq 1/10$) |
| Frequentes: | ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) |
| Pouco frequentes: | ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) |
| Raras: | ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) |
| Muito raras: | ($< 1/10.000$) |

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem decrescente de gravidade.

| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | Reações Adversas |
|--|------------------|---|
| Ensaio Clínico | | |
| Doenças do sistema imunitário | Raras | Reações alérgicas (como eczema, dermatite alérgica, dermatite atópica) |
| | Muito raras | Angioedema |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Muito frequentes | Perda de apetite |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Muito frequentes | Irritabilidade |
| | Incomum | Choro anormal |
| Doenças do sistema nervoso | Muito frequentes | Sonolência |
| | Raras | Convulsões (incluindo convulsões febris) |
| Vasculopatias | Muito raras | Síndrome de Kawasaki |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Pouco frequentes | Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver seção “Advertências e precauções especiais de utilização”) |
| Doenças gastrointestinais | Pouco frequentes | Diarreia, vômitos |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Incomum | Exantema cutâneo |
| | Raras | Urticária |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | Febre retal $> 38^{\circ}\text{C}$ (< 2 anos de idade), dor, vermelhidão, tumefação no local da injeção |
| | Frequentes | Febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (< 2 anos de idade), induração no local de injeção |
| | Pouco frequentes | Hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção |

| <i>Reações adversas adicionalmente relatadas após vacinação de reforço da série primária e/ou vacinação intensificada:</i> | | |
|--|------------------|---|
| Doenças do sistema nervoso | Pouco frequentes | Dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade) |
| Doenças gastrointestinais | Pouco frequentes | Náusea (de 2 a 5 anos de idade) |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Febre retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (de 2 a 5 anos de idade) |
| | Pouco frequentes | Febre retal $> 40^{\circ}\text{C}$ (< 2 anos de idade), febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (de 2 a 5 anos de idade), reações no local da injeção como tumefação difusa do membro injetado, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente, prurido |
| Experiência pós-comercialização | | |
| Doenças do sistema imunitário | Muito raras | Anafilaxia |
| Doenças do sistema nervoso | Raras | Episódio hipotônico-hiporresponsivo |

Populações especiais

A segurança do Synflorix foi avaliada em 83 lactentes HIV-positivos (HIV+/+) (assintomáticos ou com sintomas leves, segundo a classificação da OMS), 101 lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas (HIV+/-) e 50 bebês com anemia falciforme, recebendo vacinação primária. Desses, 76, 96 e 49 lactentes, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança do Synflorix também foi avaliada em 50 crianças com anemia falciforme que iniciaram a vacinação aos 7-11 meses de idade, todas elas recebendo a vacinação de reforço, e em 50 crianças com anemia falciforme iniciando a vacinação com 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem um perfil de reatogenicidade e segurança comparável ao do Synflorix entre esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.

Sobredosagem

Nenhum caso de sobredosagem foi relatado.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Dados epidemiológicos

Os 10 serotipos de pneumococos incluídos nesta vacina representam os maiores serotipos causadores de doença na Europa, abrangendo aproximadamente de 56 a 90% de doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças menores de 5 anos de idade. Nessa faixa etária, os serotipos 1, 5 e 7F contabilizam de 3,3 a 24,1% da DPI, dependendo do país e período de tempo estudado.

A pneumonia de diferentes etiologias é a principal causa de morbidade e mortalidade na infância de forma global. Em estudos prospectivos, estima-se que o *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 30-50% dos casos de pneumonia.

A otite média aguda (OMA) é uma doença infantil comum com etiologias diferentes. As bactérias podem ser responsáveis por 60 a 70% dos episódios clínicos de OMA. *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi) são as causas mais comuns de OMA bacteriana no mundo.

Eficiência e eficácia em ensaios clínicos

Em um ensaio clínico de fase III/IV em larga escala, duplo-cego, com grupo aleatório, controlado na Finlândia (FinIP), crianças foram escolhidas aleatoriamente para 4 grupos de acordo com dois programas de vacinação de lactentes [2 doses (3 e 5 meses de idade) ou programa primário de 3 doses (3, 4 e 5 meses de idade) seguido por uma dose de reforço com 11 meses de idade] para receber tanto o Synflorix (2/3 dos grupos) ou vacinas contra hepatite como controle (1/3 dos grupos). Nas coortes intensificadas, crianças entre 7 e 11 meses de idade na primeira dose de vacina receberam Synflorix ou

vacina controle contra hepatite B de acordo com um programa primário de 2 doses seguido por uma dose de reforço, e crianças entre 12 e 18 meses de idade na primeira dose de vacina receberam 2 doses do Synflorix ou da vacina controle contra hepatite A. O acompanhamento médio, da primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva e pneumonia diagnosticada em hospital. Em um estudo aninhado, lactentes foram acompanhados aproximadamente até 21 meses de idade para avaliar o impacto no transporte nasofaríngeo e OMA diagnosticada por médico relatado pelos pais.

Em um ensaio clínico de fase III em larga escala, duplo-cego e aleatório (estudo sobre otite média e pneumonia - COMPAS) conduzido na Argentina, Panamá e Colômbia, lactentes saudáveis com idade entre 6 a 16 semanas receberam Synflorix ou vacina controle contra hepatite B com 2, 4 e 6 meses de idade seguido respectivamente por Synflorix ou vacina controle contra hepatite A dos 15 aos 18 meses de idade.

Doença pneumocócica invasiva (que inclui sépsis, meningite, pneumonia bacteriêmica e bacteriemia)

Eficácia/eficiência na coorte de lactentes menores de 7 meses de idade na data de inscrição

A eficácia ou eficiência da vacina (EV) foi demonstrada ao prevenir a DPI confirmada por cultura devido aos serotipos pneumocócicos da vacina quando Synflorix foi administrado a lactentes em programas 2+1 ou 3+1 em FinIP ou programas 3+1 em COMPAS (consulte a Tabela 1).

Tabela 1: Número de casos de DPI de serotipo da vacina e eficácia (FinIP) ou eficiência (COMPAS) da vacina em lactentes menores de 7 meses de idade na data de inscrição que receberam pelo menos uma dose de vacina (coorte do total de lactentes vacinados)

| Tipo de DPI | FinIP | | | | | COMPAS | | |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------|-----------------------------------|
| | Nº de casos de DPI | | | EV (IC 95%) | | Nº de casos de DPI | | EV (IC 95%) |
| | Synflorix programa 3+1 | Synflorix programa 2+1 | Controle ⁽²⁾ | Programa 3+1 | Programa 2+1 | Synflorix programa 3+1 | Controle | Programa 3+1 |
| | N 10.273 | N 10.054 | N 10.200 | | | N 11.798 | N 11.799 | |
| Vacina serotipo DPI ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100% ⁽³⁾ (82,8; 100) | 91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6) | 0 | 18 | 100% ⁽⁵⁾ (77,3;100) |
| Serotipo 6B DPI | 0 | 0 | 5 | 100% (54,9; 100) | 100% (54,5; 100) | 0 | 2 | - |
| Serotipo 14 DPI | 0 | 0 | 4 | 100% (39,6; 100) | 100% (43,3; 100) | 0 | 9 | 100% (49,5;100) |

DPI Doença pneumocócica invasiva

EV Eficácia (FinIP) ou eficiência (COMPAS) da vacina

N Número de indivíduos por grupo

IC Intervalo de confiança

(1) No FinIP, além dos serotipos 6B e 14, casos de DPI de serotipo da vacinas confirmadas por cultura incluíram o 7F (1 caso no Synflorix grupos 2+1), 18C, 19F e 23F (1 caso de cada no grupo controle). No COMPAS, os serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) e 23F (1 caso) foram detectados no grupo controle além dos serotipos 6B e 14.

(2) Os 2 grupos do grupo controle de lactentes foram combinados

(3) p-valor<0,0001

(4) p-valor=0,0009

(5) Na coorte ATP, o EV foi de 100% (IC 95%: 74,3-100; 0 contra 16 casos).

No FinIP, o EV geral observado contra DPI confirmado por cultura foi 100% (IC 95%: 85,6-100; 0 versus 14 casos) para o programa 3+1, 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8; 2 versus 14 casos) para o programa 2+1 e 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9; 2 versus 14 casos), independente do programa de primovacinação. No COMPAS, foi de 66,7% (IC 95%: 21,8-85,9; 7 contra 21 casos).

Eficácia seguida de imunização intensificada

Entre as 15.447 crianças nas coortes vacinadas intensificadas, não houve casos de DPI confirmado por cultura nos grupos Synflorix, enquanto 5 casos de DPI de serotipo da vacina foram observados nos grupos controle (serotipos 4, 6B, 7F, 14 e 19F).

Pneumonia

A eficácia contra pneumonia foi avaliada no COMPAS. A duração média de acompanhamento, a partir de 2 semanas após a dose 3 na coorte, de acordo com o protocolo (ATP), foi de 23 meses (variação de 0 a 34 meses) para a análise ínterim (IA) e de 30 meses (variação de 0 a 44 meses) para a análise de final de estudo. No final desta IA ou período de acompanhamento de ATP de final de estudo, a idade média foi de 29 meses (variação de 4 a 41 meses) e de 36 meses (variação de 4 a 50 meses), respectivamente. A proporção de indivíduos que receberam a dose de reforço na coorte ATP foi de 92,3% nas duas análises.

A eficácia do Synflorix contra os primeiros episódios de pneumonia adquirida na comunidade (CAP) provavelmente bacteriana ocorrendo a partir de duas semanas após a administração da terceira dose foi demonstrada na coorte ATP (valor de $P \leq 0,002$) na análise ínterim (direcionada pelo evento; objetivo primário).

A CAP provavelmente bacteriana (B-CAP) é definida como casos de CAP radiologicamente confirmados com consolidação alveolar/efusão pleural no raio x do tórax ou com infiltrados não alveolares mas com proteína C reativa (PCR) ≥ 40 mg/l.

A eficácia da vacina contra B-CAP observada na análise ínterim é apresentada abaixo (Tabela 2).

Tabela 2: Número e porcentagem de indivíduos com primeiros episódios de B-CAP ocorrendo a partir de duas semanas após a administração da terceira dose do Synflorix ou vacina controle e eficácia da vacina (coorte ATP)

| Synflorix N=10.295 | | Vacina controle N=10.201 | | Eficácia da vacina |
|-----------------------|---------|-----------------------------|---------|------------------------------|
| n | % (n/N) | n | % (n/N) | |
| 240 | 2,3% | 304 | 3,0% | 22,0% (IC 95%: 7,7; 34,2) |

N número de indivíduos por grupo

n/% número/porcentagem de indivíduos que relatam um primeiro episódio de B-CAP a qualquer momento a partir de duas semanas após a administração da terceira dose

IC Intervalo de confiança

Na análise ínterim (coorte ATP), a eficácia da vacina contra os primeiros episódios de CAP com consolidação alveolar ou efusão pleural (C-CAP, definição da OMS) foi de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6) e contra os primeiros episódios de CAP clinicamente suspeitos encaminhados para raio-x foi de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Na análise de final de estudo (coorte ATP), a eficácia da vacina (primeiros episódios) contra B-CAP foi de 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3), contra C-CAP de 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) e contra CAP clinicamente suspeita encaminhada para raio-x, de 7,3% (IC 95%: 1,6; 12,6). A eficácia foi de 100% (IC 95%: 41,9; 100) contra pneumonia pneumocócica bacteriana ou empiema devido a serotipos da vacina. A proteção contra B-CAP antes da dose de reforço e no momento ou após a dose de reforço foi de 13,6% (IC 95%: -11,3; 33,0) e de 21,7% (IC 95%: 3,4; 36,5) respectivamente. Para C-CAP foi de 15,1% (IC 95%: -15,5; 37,6) e de 26,3% (IC 95%: 4,4; 43,2) respectivamente.

A redução na B-CAP e no C-CAP foi a maior em crianças < 36 meses de idade (eficácia da vacina de 20,6% (IC 95%: 6,5; 32,6) e de 24,2% (IC 95%: 7,4; 38,0) respectivamente). Os resultados da eficácia da vacina em crianças > 36 meses de idade sugerem um decréscimo de proteção. A persistência da proteção contra B-CAP e C-CAP além da idade de 36 meses não está atualmente estabelecida.

Os resultados do estudo COMPAS, realizado na América Latina, devem ser interpretados com cautela devido a possíveis diferenças na epidemiologia da pneumonia em diferentes localizações geográficas.

No estudo FinIP, a eficiência da vacina em reduzir os casos de pneumonia diagnosticada no hospital (identificados com base nos códigos ICD 10 para pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no programa para lactentes 3+1 e de 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) no programa para lactentes 2+1. Para vacinações intensificadas, a eficiência da vacina foi de 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) na coorte dos 7-11 meses e de 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) na coorte de 12-18 meses.

Otite média aguda (OMA)

Dois estudos de eficácia, COMPAS e POET (ensaio de eficácia para otite média pneumocócica), foram conduzidos com vacinas conjugadas pneumocócicas contendo proteína D: Synflorix e uma vacina conjugada 11-valente em investigação (a qual, além disso, continha serotipo 3), respectivamente.

No COMPAS, 7.214 indivíduos [Coorte vacinada total ()] foram incluídos na análise de eficácia da AOMA em que 5.989 indivíduos estavam na coorte ATP (Tabela 3).

Tabela 3: Eficácia da vacina contra OMA⁽¹⁾ no COMPAS

| Tipo ou causa da OMA | Eficácia da vacina (IC 95%) |
|--|---------------------------------------|
| | ATP ⁽²⁾ |
| OMA clínica | 16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾ |
| Qualquer serotipo pneumocócico | 56,1% (13,4; 77,8) |
| 10 serotipos da vacina pneumocócica | 67,1% (17,0; 86,9) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável (NTHi) | 15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7) |

IC Intervalo de confiança

- (1) Primeiro episódio
- (2) Período de acompanhamento para um máximo de 40 meses a partir de duas semanas após a terceira dose primária
- (3) Não estatisticamente significativo pelos critérios predefinidos (p=0,032 de um lado). Porém, na coorte TVC, a eficácia da vacina contra o primeiro episódio de OMA clínica foi de 19% (IC 95%: 4,4; 31,4).
- (4) Não estatisticamente significativo.

Em um outro amplo ensaio (POET) aleatorizado, duplo-cego, conduzido na República Checa e na Eslováquia, administrou-se a 4.907 lactentes (coorte ATP) uma vacina em investigação 11-valente (11Pn-PD) que continha os 10 serotipos de Synflorix (juntamente com o serotipo 3 cuja eficácia não foi demonstrada), ou uma vacina controle (vacina da hepatite A) de acordo com um esquema de vacinação aos 3, 4, 5 e 12-15 meses.

A eficácia da vacina 11 Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de otite média aguda causada por serotipos da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). A eficácia específica para serotipos contra o primeiro episódio de otite média aguda foi demonstrada para os serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3; 65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8; 89,2). Em relação aos outros serotipos da vacina, o número de casos de otite média aguda foi muito limitado para permitir que se chegasse a uma conclusão em termos de eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer serotipo pneumocócico foi de 51,5% (IC 95%: 36,8; 62,9). A eficácia da vacina contra o primeiro episódio de OMA NTHi foi de 31,1% (IC 95%: -3,7; 54,2, não significativa). A eficácia contra qualquer episódio de OMA NTHi foi de 35,3% (IC 95%: 1,8; 57,4). A eficácia estimada da vacina contra qualquer episódio clínico de otite média independente da etiologia foi de 33,6% (IC 95%: 20,8; 44,3).

Com base na ligação imunológica da resposta funcional à vacina (OPA) de Synflorix com a formulação 11-valente utilizada no POET, prevê-se que Synflorix proporcione uma eficácia protetora semelhante contra a otite média pneumocócica aguda.

Nenhum aumento na incidência de OMA devido a outros patógenos bacterianos ou serotipos sem vacina/não relacionados à vacina foram observados tanto no ensaio COMPAS (com base em alguns casos relatados) como no POET.

A eficiência contra OMA diagnosticada por médico relatada pelos pais foi estudada no estudo aninhado dentro do ensaio FinIP. A eficiência da vacina foi de 6,1% (IC 95%: -2,7; 14,1) para o programa 3+1 e de 7,4 (IC 95%: -2,8; 16,6) para o programa 2+1 para essa meta de OMA na coorte de lactentes vacinados.

Impacto no transporte nasofaríngeo (NPC)

O efeito do Synflorix no transporte nasofaríngeo foi estudado em dois estudos aleatórios duplo-cego usando um controle inativo: no estudo aninhado do FinIP na Finlândia (5.023 indivíduos) e no COMPAS (1.700 indivíduos).

No COMPAS e no estudo finlandês aninhado, o Synflorix reduziu o transporte do tipo de vacina com um aumento aparente nos serotipos não vacinados (excluindo os relacionados à vacina) observados após o reforço. Os resultados não foram estatisticamente significantes ao longo de todas as análises no COMPAS. Porém, considerados juntos há uma tendência para diminuição de forma geral no transporte pneumocócico.

Nos dois estudos houve diminuição significativa de serotipos 6B e 19F individuais. No estudo finlandês aninhado, uma redução significativa também foi observada para os serotipos 14, 23F individuais, no programa primário de três doses, para o serotipo 19A com reação cruzada.

Em um estudo clínico, a NPC foi avaliada em lactentes HIV-positivos (N = 83) e HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas (N = 101) e comparada aos lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-negativas (N = 100). A exposição ao HIV ou infecção pelo HIV não pareceu alterar o efeito do Synflorix sobre transporte pneumocócico até 24-27 meses de idade, ou seja, até 15 meses após o reforço da vacina.

Eficácia em vigilância pós-marketing

No Brasil, o Synflorix foi introduzido ao programa nacional de imunização (*national immunization programme*, NIP) usando o esquema 3+1 em lactentes (2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) com uma campanha de maior alcance em crianças de até 2 anos de idade. Baseado em quase 3 anos de vigilância seguindo a introdução do Synflorix, um estudo de controle de caso combinado relatou uma diminuição significativa em cultura ou DPI confirmada com PCR decorrente de qualquer serotipo da vacina e DPI decorrente dos serotipos individuais 6B, 14 e 19A.

Tabela 4: Resumo da eficácia do Synflorix para DPI no Brasil

| Tipos de DPI⁽¹⁾ | Eficácia ajustada⁽²⁾ % (IC 95%) |
|--|---|
| IPD de qualquer serotipo da vacina ⁽³⁾ | 83,8% (65,9;92,3) |
| - Pneumonia invasiva ou bacteremia | 81,3% (46,9;93,4) |
| - Meningite | 87,7% (61,4;96,1) |
| DPI decorrente de serotipos individuais ⁽⁴⁾ | |
| - 6B | 82,8% (23,8;96,1) |
| - 14 | 87,7% (60,8;96,1) |
| - 19A | 82,2% (10,7;96,4) |

(1) DPI confirmada por cultura ou PCR

(2) A eficácia ajustada representa a redução percentual em DPI no grupo vacinado com Synflorix comparado com o grupo não vacinado, controlando os fatores de confusão.

(3) Cultura ou casos confirmados com PCR para os serotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F que contribuíram com a análise.

(4) Serotipos individuais para os quais a significância estatística foi alcançada no controle de análise de eficácia para fatores de confusão (sem ajuste para multiplicidade realizada).

Na Finlândia, o Synflorix foi introduzido no NIP com um esquema 2+1 em lactentes (3, 5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) sem campanha intensificada. A comparação antes e depois do NIP sugere uma diminuição significativa na incidência de qualquer cultura de DPI confirmada, qualquer DPI de serotipo da vacina e DPI decorrente do serotipo 19A.

Tabela 5: Taxas de DPI e reduções de taxa correspondentes na Finlândia

| DPI | Incidência por 100.000 pessoas-anos | | Redução de taxa relativa⁽¹⁾ % (IC 95%) |
|--|--|----------------------|--|
| | Antes do NIP | Depois do NIP | |
| Qualquer cultura confirmada | 62,9 | 12,9 | 80% (72;85) |
| Qualquer serotipo da vacina ⁽²⁾ | 49,1 | 4,2 | 92% (86;95) |
| Serotipo 19A | 5,5 | 2,1 | 62% (20;85) |

(1) A redução de taxa relativa indica o quanto a incidência de DPI em crianças ≤ 5 anos de idade foi reduzida na coorte de Synflorix (seguida por 3 anos após a introdução do NIP) em comparação com coortes de histórico sem vacina combinados relacionados à idade e estação (cada um seguido por períodos de 3 anos antes da introdução do Synflorix ao NIP).

(2) Casos confirmados com cultura para os serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F que contribuíram com a análise.

Em Quebec, Canadá, Synflorix foi introduzido no programa de imunização para lactentes (2 doses primárias para lactentes menores de 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) seguidos de 4,5 anos de uso de Prevenar heptavalente. Baseado em 1,5 ano de vigilância após a introdução de Synflorix, com mais de 90% de abrangência no grupo de idade elegível para a vacina, foi observada uma diminuição na incidência de DPI do serotipo da vacina (em grande parte devido às mudanças na doença de serotipo 7F) aumento concomitante na incidência de DPI do serotipo não vacinal. No geral, a incidência de DPI foi de 35/100.000 pessoas-anos nessas coortes expostas ao Synflorix, e 64/100.000 pessoas-anos nas expostas ao Prevenar heptavalente, representando uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,03$). Nenhuma causa e efeito direta pode ser deduzida a partir de estudos de observação deste tipo.

Dados de imunogenicidade

Não inferioridade imunitária ao Prevenar heptavalente

A avaliação pré-licenciamento da eficácia potencial contra a doença pneumocócica invasiva foi baseada em uma comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos compartilhados entre Synflorix e outra vacina antipneumocócica conjugada cuja eficácia protetora tinha sido avaliada anteriormente (isto é, Prevenar heptavalente), como recomendado pela OMS. As respostas imunitárias aos três serotipos adicionais de Synflorix também foram determinadas.

Em um ensaio de comparação direta com a vacina Prevenar heptavalente, não se demonstrou inferioridade da resposta imunitária a Synflorix determinada por ELISA para todos os serotipos, com exceção de 6B e 23F (limite superior do IC (Intervalo de confiança) de 96,5% em torno da diferença entre grupos >10%) (Tabela 6). Em relação aos serotipos 6B e 23F, respectivamente 65,9% e 81,4% dos lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses atingiram um limite de anticorpos (isto é, 0,20 µg/ml) um mês após a terceira dose de Synflorix versus respectivamente 79,0% e 94,1% após três doses de Prevenar heptavalente. Desconhece-se qual é a relevância clínica destas diferenças, conforme foi observado que Synflorix foi eficaz contra a DPI causada pelo serotipo 6B em um estudo clínico de dupla ocultação em grupos aleatórios (consulte a Tabela 1).

A porcentagem de vacinados que atingiu o limite para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente de 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada com Prevenar heptavalente em relação aos 7 serotipos comuns (95,8%).

Tabela 6: Análise comparativa entre o Prevenar heptavalente e Synflorix em porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ µg/ml um mês após a 3ª dose

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

As concentrações por média geométrica de anticorpo pós-primário (GMCs) obtidas por Synflorix contra os sete serotipos comuns foram menores do que as obtidas por Prevenar heptavalente. O pré-reforço de GMCs (de 8 a 12 meses após a última dose primária) foi geralmente semelhante para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMCs obtidas por Synflorix foram menores para a maioria dos serotipos em comum com Prevenar heptavalente.

No mesmo estudo, Synflorix mostrou obter anticorpos funcionais para todos os serotipos da vacina. Para cada um dos serotipos em comum, 87,7% a 100% dos vacinados com Synflorix e de 92,1% a 100% dos vacinados com Prevenar heptavalente alcançaram o título de OPA ≥ 8 um mês após a terceira dose. A diferença entre as duas vacinas em termos de porcentagem de indivíduos com títulos de OPA ≥ 8 foi <5% para todos os serotipos em comum, incluindo o 6B e o 23F. Os títulos de média geométrica (GMTs) de anticorpo de OPA pós-reforço e pós dose primária por Synflorix foram menores do que os obtidos por Prevenar heptavalente para sete serotipos compartilhados, exceto para o serotipo 19F.

Para os serotipos 1, 5 e 7F, as porcentagens de vacinados de Synflorix que alcançam um título de OPA ≥ 8 foram respectivamente 65,7%, 90,9% e 99,6% após o ciclo de primovacinação e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta de OPA para serotipos 1 e 5 foi menor em magnitude do que a resposta para cada um dos outros serotipos. A aplicação desses achados para eficácia protetora é desconhecida. A resposta ao serotipo 7F obteve a mesma variação para os sete serotipos em comum entre as duas vacinas.

Também foi demonstrado que o Synflorix induziu uma resposta imune em serotipos 19A de reação cruzada, com 48,8% (IC 95%: 42,9;54,7) de vacinados alcançados um título de OPA ≥ 8 um mês após a dose de reforço.

A administração de uma quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida produziu uma resposta anamnésica de anticorpos, determinada por ELISA e OPA, para os serotipos da vacina e para o serotipo 19A de reação cruzada, que demonstrou a indução de memória imunitária após o ciclo de três doses da primovacinação.

Dados adicionais de imunogenicidade

Lactentes de 6 semanas a 6 meses de idade

Esquema de imunização primária de 3 doses

Em estudos clínicos, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada após uma série de primovacinação com três doses (N=6,941 indivíduos), de acordo com esquemas diferentes (incluindo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de idade) e após uma quarta dose (reforço) (5.645 indivíduos) que receberam pelo menos 6 meses depois a última dose primária e da idade de 9 meses em diante. Uma quarta dose (reforço) foi administrada em seis estudos clínicos a 1.976 indivíduos. No geral, foram observadas respostas de vacinas comparáveis para esquemas diferentes, apesar de respostas imunitárias um pouco mais altas serem observadas para o programa 2-4-6 meses.

Em um estudo clínico no qual os lactentes foram vacinados às 6, 10, 14 semanas, a porcentagem de vacinados com Synflorix com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ e com um título de OPA ≥ 8 estava no mesmo intervalo que a porcentagem de vacinados com Prevenar para os sete serotipos em comum. As diferenças observadas na porcentagem de indivíduos com títulos de OPA ≥ 8 foram inferiores a 5% para todos os serotipos, com exceção do serotipo 19F (a porcentagem foi mais elevada no grupo de Synflorix).

Esquema de imunização primária de 2 doses

Em estudos clínicos, a imunogenicidade do Synflorix foi avaliada após a série de primovacinação em duas doses (470 indivíduos), de acordo com diferentes cronogramas (incluindo 6-14 semanas, 2-4 ou 3-5 meses de idade) e após uma terceira dose (reforço) (470 indivíduos) administrada pelo menos 6 meses após a última dose primária e da idade de 9 meses em diante.

Um estudo clínico avaliou a imunogenicidade do Synflorix em indivíduos primovacinados com 2 doses ou 3 doses em quatro países europeus. Apesar de não haver diferença significativa na porcentagem de indivíduos entre os dois grupos com concentrações de anticorpos $\geq 0,2\mu\text{g/ml}$ (ELISA), as porcentagens de indivíduos para os serotipos 6B e 23F foram menores do que os outros serotipos da vacina (Tabela 7 e Tabela 8). Uma porcentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 em indivíduos iniciados com 2 doses comparados com indivíduos iniciados com 3 doses foi menor para os serotipos 6B, 18C e 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% respectivamente para esquemas de 2 doses e 88,9%, 96,2%, 97,7% respectivamente para esquema de 3 doses). No geral, a persistência da resposta imunológica até o reforço aos 11 meses de idade foi menor em sujeitos iniciados em 2 doses. Em ambos os esquemas, uma resposta de reforço indicativa de imunização primária foi observada em cada serotipo da vacina (Tabela 7 e Tabela 8). Após uma dose de reforço, uma baixa porcentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi observada no esquema de 2 doses para os serotipos 5 (87,2% versus 97,5% para os sujeitos iniciados em 3 doses) e 6B (81,1% versus 90,3%), todas as outras respostas foram comparáveis.

Tabela 7: Porcentagem de indivíduos iniciados em 2 doses com concentrações de anticorpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ um mês após a dose primária e um mês após a dose de reforço

| Anticorpo | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|-----------|------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| | Após dose primária | | | Após dose de reforço | | |
| | % | IC 95% | | % | IC 95% | |
| Anti-1 | 97,4 | 93,4 | 99,3 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-4 | 98,0 | 94,4 | 99,6 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-5 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-6B | 55,7 | 47,3 | 63,8 | 88,5 | 82,4 | 93,0 |
| Anti-7F | 96,7 | 92,5 | 98,9 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-9V | 93,4 | 88,2 | 96,8 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-14 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-18C | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-19F | 92,8 | 87,4 | 96,3 | 96,2 | 91,8 | 98,6 |
| Anti-23F | 69,3 | 61,3 | 76,5 | 96,1 | 91,7 | 98,6 |

Tabela 8: Porcentagem de indivíduos iniciados em 3 doses com concentrações de anticorpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ um mês após a dose primária e um mês após a dose de reforço

| Anticorpo | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|-----------|------------------------------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| | Após dose primária | | | Após dose de reforço | | |
| | % | IC 95% | | % | IC 95% | |
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

Para o serotipo 19A de reação cruzada, GMCs de anticorpo semelhante pelo método de ELISA foram observados após a dose primária e após a dose de reforço para o esquema de 2 doses [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,12;0,17) e 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,58;0,92)] e para o esquema de 3 doses [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,16;0,24) e 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,69;1,11)]. A porcentagem de indivíduos com títulos de OPA ≥ 8 e GMTs observados após a primeira dose e após a dose de reforço foram menores do que no esquema de 3 doses. Nos dois esquemas, um indicativo da resposta de reforço da imunização primária foi observado.

Não se sabe as consequências clínicas da obtenção de respostas imunes mais baixas após a imunização primária e após a dose de reforço observadas após a administração de um esquema de imunização primária de 2 doses.

Um estudo clínico conduzido na África do Sul avaliou a imunogenicidade do Synflorix após a primovacinação com 3 doses (6-10-14 semanas de idade) ou 2 doses (6-14 semanas de idade) seguida por uma dose de reforço em 9-10 meses de idade. Após a vacinação primária, para os serotipos da vacina, as porcentagens dos indivíduos que alcançaram o limite de anticorpos e com títulos de OPA ≥ 8 foi semelhante após as 2 doses em comparação com as 3 doses, exceto pela porcentagem mais baixa de OPA para o serotipo 14. Os GMCs de anticorpos e as OPA GMTs foram mais baixos após as 2 doses para a maior parte dos serotipos da vacina.

Para o serotipo inter-reativo 19A, porcentagens semelhantes de indivíduos alcançando o limite de anticorpo e títulos de OPA ≥ 8 e GMC e OPA GMT foram observados pós-vacinação primária nos dois grupos.

No geral, a persistência pré-reforço das respostas imunes foi inferior com 2 doses, em comparação com o grupo de primovacinação de 3 doses, para a maior parte dos serotipos da vacina, e semelhante ao serotipo 19A.

Dose de reforço aos 9-10 meses de idade

Em um estudo conduzido na África do Sul, a dose de reforço administrada aos 9-10 meses de idade induziu aumentos acentuados nos GMCs de anticorpos e OPA GMTs para cada serotipo da vacina e para o serotipo 19A nos grupos de primovacinação com 2 doses e com 3 doses, indicando primovacinação imunológica.

Dose de reforço aos 9-12 versus 15-18 meses de idade

Um estudo clínico conduzido na Índia avaliando uma dose de reforço administrada em 9-12 ou 15-18 meses de idade em 66 e 71 crianças, respectivamente, seguindo a primovacinação às 6, 10 e 14 semanas de idade, não sugeriu diferenças entre os grupos em termos de GMCs de anticorpos. OPA GMTs mais elevadas no grupo reforçado em 15-18 meses de idade foram observadas para a maioria dos serotipos da vacina e para o serotipo 19A. No entanto, a relevância dessa observação não é conhecida.

Memória imunológica

No acompanhamento da avaliação do estudo europeu dos esquemas de vacinação primária de duas doses e de três doses, a persistência de anticorpos entre 36-46 meses de idade foi demonstrada em indivíduos que receberam uma série de duas doses primárias seguidas por uma dose de reforço com pelo menos 83,7% dos indivíduos permanecendo seropositivos para os serotipos da vacina e para o serotipo 19A de reação cruzada. Em indivíduos que receberam uma série de três doses primárias seguidas por uma dose de reforço, pelo menos 96,5% dos indivíduos permaneceram seropositivos para os serotipos da vacina e 86,4% para o serotipo 19A. Após uma dose única do Synflorix, administrada durante o 4º ano de vida como uma dose de desafio, o aumento das GMCs de anticorpos pelo método ELISA e das médias geométricas dos títulos (GMTs) de OPA, antes e após a imunização, também foram semelhantes em indivíduos vacinados com 2 doses primárias e indivíduos vacinados com 3 doses primárias. Esses resultados indicam memória imunológica em indivíduos vacinados primariamente para todos os serotipos e para serotipos 19A de reação cruzada.

Lactentes e crianças ≥ 7 meses de idade sem vacinação

Foi avaliada a resposta imunitária obtida pelo Synflorix em crianças mais velhas sem vacinação prévia em três estudos clínicos.

O primeiro estudo clínico avaliou as respostas imunitárias para serotipos da vacina e para o serotipo 19A de reação cruzada em crianças com idade de 7 a 11 meses, de 12 a 23 meses e de 2 a 5 anos.

- Crianças com idade de 7 a 11 meses receberam 2 doses primárias seguidas por uma dose de reforço no segundo ano de vida. As respostas imunitárias após a dose de reforço nesta faixa etária foram geralmente semelhantes às observadas após a dose de reforço em lactentes que receberam 3 doses primárias com menos de 6 meses de idade.
- Em crianças com idade de 12-23 meses, as respostas imunitárias obtidas após 2 doses foram comparáveis à resposta obtida após três doses em lactentes menores de 6 meses de idade, exceto para os serotipos 18C e 19F da vacina, bem como o serotipo 19A, para os quais as respostas foram maiores em crianças de 12 a 23 meses.
- Em crianças com idade de 2 a 5 anos que receberam 1 dose, as GMCs de anticorpo pelo método de ELISA foram semelhantes para 6 serotipos da vacina, bem como o serotipo 19A, em comparação com as alcançadas seguidas de um esquema de vacinação de 3 doses em lactentes menores de 6 meses de idade enquanto elas foram menores para 4 serotipos da vacina (serotipos 1, 5, 14 e 23F). As OPA GMTs foram semelhantes ou maiores seguidos de uma única dose do que um curso de 3 doses primárias em lactentes menores de 6 meses de idade, exceto para o serotipo 5.

No Segundo estudo clínico, uma dose única administrada quatro meses após duas doses intensificadas em 12-20 meses de idade esclareceu um aumento marcado de ELISA GMCs e OPA GMTs (quando comparada com as respostas antes e após a última dose), indicando que duas doses intensificadas proporcionaram iniciação adequada.

O terceiro estudo clínico demonstrou que a administração de 2 doses com um intervalo de 2 meses iniciando em 36 a 46 meses de idade resultou em GMCs de anticorpos pelo método de ELISA e GMTs de OPA mais altos que os observados um mês após uma primovacinação de 3 doses para cada serotipo da vacina e do serotipo 19A de reação cruzada. A proporção de indivíduos com concentração de anticorpos pelo método de ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ ou um título de OPA ≥ 8 para cada serotipo da vacina foi comparável ou maior no grupo intensificado do que em lactentes de 3 doses primárias.

A persistência em longo prazo de anticorpos não foi investigada após a administração de uma série primária em lactentes juntamente com reforço ou após 2 doses primárias em crianças mais velhas.

Em um estudo clínico, foi demonstrado que Synflorix pode ser administrado com segurança com uma dose de reforço no segundo ano de vida para crianças que receberam 3 doses primárias de Prevenar heptavalente. Esse estudo demonstrou que as respostas imunitárias em relação aos 7 serotipos comuns foram comparáveis às obtidas por uma dose de reforço de Prevenar heptavalente. Porém, crianças que receberam Prevenar heptavalente na série primária não receberão a dose primária contra os serotipos adicionais contidos em Synflorix (1, 5, 7F). Portanto, o grau e duração da proteção contra a doença pneumocócica invasiva e otite média devido a esses três serotipos em crianças dessa faixa etária seguido de uma dose única de Synflorix não podem ser previstos.

Dados de imunogenicidade em bebês prematuros

A imunogenicidade da Synflorix em bebês muito prematuros (período de gestação de 27-30 semanas) (N=42), bebês prematuros (período de gestação de 31-36 semanas) (N=82) e a termo (período de gestação >36 semanas) (N=132) foi avaliada após uma primovacinação de 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade. A imunogenicidade após uma quarta dose (dose de reforço) aos 15 a 18 meses de idade foi avaliada em 44 bebês muito prematuros, 69 prematuros e 127 recém-nascidos a termo.

Um mês após a primovacinação (após a terceira dose), para cada serotipo da vacina, pelo menos, 92,7% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ e pelo menos 81,7% atingiram títulos OPA ≥ 8 , exceto para o serotipo 1 (pelo menos 58,8 com títulos OPA). GMCs semelhantes de anticorpos e GMTs de OPA foram observadas em todas as crianças, exceto GMCs de anticorpos mais baixas para os serotipos 4, 5, 9V e o serotipo 19A de reação cruzada em muitos bebês prematuros e serotipo 9V em bebês prematuros e GMT baixo da OPA para o serotipo 5 em muitos bebês prematuros. A relevância clínica dessas diferenças é desconhecida.

Um mês após a dose de reforço, houve aumento das GMCs de anticorpos pelo método de ELISA, e GMTs da OPA foram observadas para cada serotipo da vacina e para o serotipo 19A de reação cruzada, o que é indicativo de memória imunológica. GMCs semelhantes de anticorpos e GMTs da OPA foram observados para todos os bebês, exceto uma GMT da OPA menor para o serotipo 5 em bebês muito prematuros. No geral, para cada serotipo da vacina, pelo menos 97,6% dos indivíduos alcançaram concentrações de anticorpos pelo método de ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ e pelo menos 91,9% alcançaram títulos OPA ≥ 8 .

Imunogenicidade na população especial

Lactentes HIV-positivos (HIV+/+) e lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas (HIV+/-)

Em um estudo clínico conduzido na África do Sul, a imunogenicidade do Synflorix administrado na forma de um curso de primovacinação em 3 doses (a 6, 10 e 14 semanas de idade) seguido por uma dose de reforço (aos 9 a 10 meses de idade) foi avaliada em 70 lactentes HIV-positivos (HIV+/+), 91 lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas (HIV+/-) e 93 lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-negativas (HIV-/-). Somente lactentes HIV+/+ com classificação pela OMS de estágio 1 (assintomático) ou 2 (sintomas leves) foram inscritos.

Para a maioria dos serotipos da vacina, as comparações do grupo não sugeriram diferenças nas respostas imunes pós-primárias entre os grupos HIV+/+ e HIV-/- ou entre os grupos HIV+/- e HIV-/-, exceto pela tendência em direção a uma menor porcentagem de indivíduos atingindo títulos de OPA ≥ 8 e OPA GMTs mais baixos no grupo HIV+/+. A relevância clínica dessa resposta de OPA pós-primária mais baixa não é conhecida. Para o serotipo inter-reativo 19A, os resultados não sugeriram nenhuma diferença nos GMCs de anticorpos e OPA GMTs no ELISA entre os grupos.

A dose de reforço do Synflorix em lactentes HIV+/+ e HIV+/- induziu aumentos robustos nos GMCs de anticorpos e OPA GMTs no ELISA para cada serotipo da vacina e para o serotipo 19A, indicativo de primovacinação imunológica. Para a maior parte dos serotipos da vacina e para o serotipo 19A, comparações em grupo não sugeriram nenhuma diferença após a dose de reforço nos GMCs de anticorpos e OPA GMTs no ELISA entre os grupos HIV+/+ e HIV-/- ou nos grupos HIV+/- e HIV-/-.

Os resultados da proteína D sugeriram respostas imunes pós-primárias e pós-reforço comparáveis entre os grupos.

Em cada grupo, a persistência das respostas imunes foi observada em 24-27 meses de idade, ou seja, até 15 meses após a vacinação de reforço.

Crianças com anemia falciforme

Um estudo clínico conduzido em Burkina Faso avaliou a imunogenicidade do Synflorix administrado a 146 crianças com anemia falciforme (hemoglobinopatia SS, hemoglobinopatia SC ou β -talassemia) comparado a 143 crianças de idade correspondente sem anemia falciforme. Entre as com anemia falciforme, 48 crianças <6 meses de idade receberam vacinação primária a 8, 12 e 16 semanas de idade, seguidas por uma dose de reforço aos 9-10 meses de idade, 50 crianças com 7-11 a meses de idade e 48 com 12-23 meses de idade iniciaram a vacinação intensificada segundo a idade. A resposta imune ao Synflorix para cada um dos serotipos da vacina e para o serotipo 19A, bem como para a proteína D, não pareceu ser influenciada pela anemia falciforme.

Crianças com disfunção esplênica

A imunogenicidade e a segurança do Synflorix foram avaliadas em um número limitado de indivíduos, iniciados ou não iniciados, com asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou deficiências do complemento: 6 indivíduos de 2-5 anos de idade e 40 indivíduos de 6-17 anos de idade (Synflorix é indicado até os 5 anos de idade). O Synflorix provou ser imunogênico e não foram observadas novas preocupações de segurança neste estudo.

Imunogenicidade do Synflorix contendo o conservante 2-fenoxietanol (2-PE)

A imunogenicidade do Synflorix contendo o conservante 2-PE (apresentado em um recipiente com quatro doses) foi avaliada em bebês saudáveis vacinados com 6, 10 e 18 semanas de idade e comparada com os que estão recebendo Synflorix sem a adição de conservante (160 indivíduos registrados por grupo).

As respostas imunes foram comparadas usando critérios de não inferioridade em termos da razão de GMC de anticorpos (a GMC do grupo de indivíduos que receberam o Synflorix sem 2-PE sobre a GMC do grupo de indivíduos que receberam o Synflorix com 2-PE) para cada um dos 10 serotipos da vacinas e para o serotipo 19A de reação cruzada.

A não inferioridade foi demonstrada, uma vez que o limite superior do IC de 95% bilateral das razões de GMC de anticorpos ficou abaixo de 2 para cada um dos 10 serotipos da vacinas e para o serotipo 19A. Além disso, os OPA GMTs ficaram nas mesmas faixas para os dois grupos.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos com uma formulação de vacina 11-valente representativos do Synflorix não revelaram nenhum perigo especial para seres humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida de farmacologia de segurança

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Prazo de validade

O prazo de validade está indicado no rótulo e na embalagem.

Precauções especiais de conservação

Conservar no refrigerador (2°C – 8°C).
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos de injetáveis de doses múltiplas

Para condições de armazenamento após aberto, consulte a seção “Precauções especiais de eliminação e manuseio”.

Natureza e conteúdo do recipiente

Synflorix é apresentado:

- em frascos (vidro tipo I) para injetáveis para 1 dose (0,5 ml) com tampa (borracha de butilo). Embalagem com 1, 10 ou 100 unidades.
- em frascos (vidro tipo I) para injetáveis para 2 doses (1 ml) com tampa (borracha de butilo). Embalagem com 100 unidades.
- em frascos (vidro tipo I) para injetáveis para quatro doses (2 ml) com tampa (borracha de butilo). Embalagem com 10 ou 100 unidades.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

O Synflorix é uma suspensão branca turva. É possível observar um depósito fino branco com um sobrenadante incolor transparente após o armazenamento do frasco para injetáveis que, no entanto, não constitui um sinal de deterioração.

O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser inspecionado visualmente antes e depois da agitação para detecção de partículas estranhas e/ou de um aspecto físico anormal antes da administração. Caso sejam observados, a vacina deve ser descartada.

Deve-se permitir que a vacina alcance a temperatura ambiente antes do uso.

A vacina deve ser bem agitada antes da utilização.

Depois de abrir o frasco de injetáveis de doses múltiplas pela primeira vez

Frasco de injetáveis de duas doses

Depois de abrir o frasco de injetáveis de 2 doses, recomenda-se o uso imediato.

Caso não seja utilizado, a vacina restante deve ser mantida entre 2 °C e 8 °C e protegida da luz solar.

O frasco para injetáveis de 2 doses deve ser descartado no final de cada sessão de imunização ou após 6 horas da primeira abertura, o que ocorrer primeiro

Frasco de injetáveis de quatro doses

Depois de aberto, o frasco multidose deverá ser mantido em um refrigerador (2 °C - 8 °C).

O frasco de quatro doses de Synflorix, do qual uma ou mais doses da vacina foram removidas durante uma sessão de imunização, pode ser usado em sessões de imunização subsequentes por no máximo 28 dias, desde que todas as condições a seguir sejam atendidas (conforme descrito na declaração de política da OMS: O uso de frascos multidose abertos em sessões de imunização subsequentes.

OMS/V&B/00.09):

- O frasco está dentro da validade;
- As vacinas estão armazenadas de acordo com as condições apropriadas de cadeia de frio;
- O septo do frasco da vacina não foi submerso em água;
- Todas as doses foram retiradas com a utilização da técnica asséptica;
- O Monitor do Frasco para Injetáveis da Vacina (MFIV), se presente, não está no ponto de descarte.

Quando se utiliza um frasco para injetáveis de doses múltiplas, cada dose de 0,5 ml deve ser extraída usando uma agulha e seringa estéreis. Como com outras vacinas, uma dose de vacina deve ser extraída em condições assépticas e devem tomar-se precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

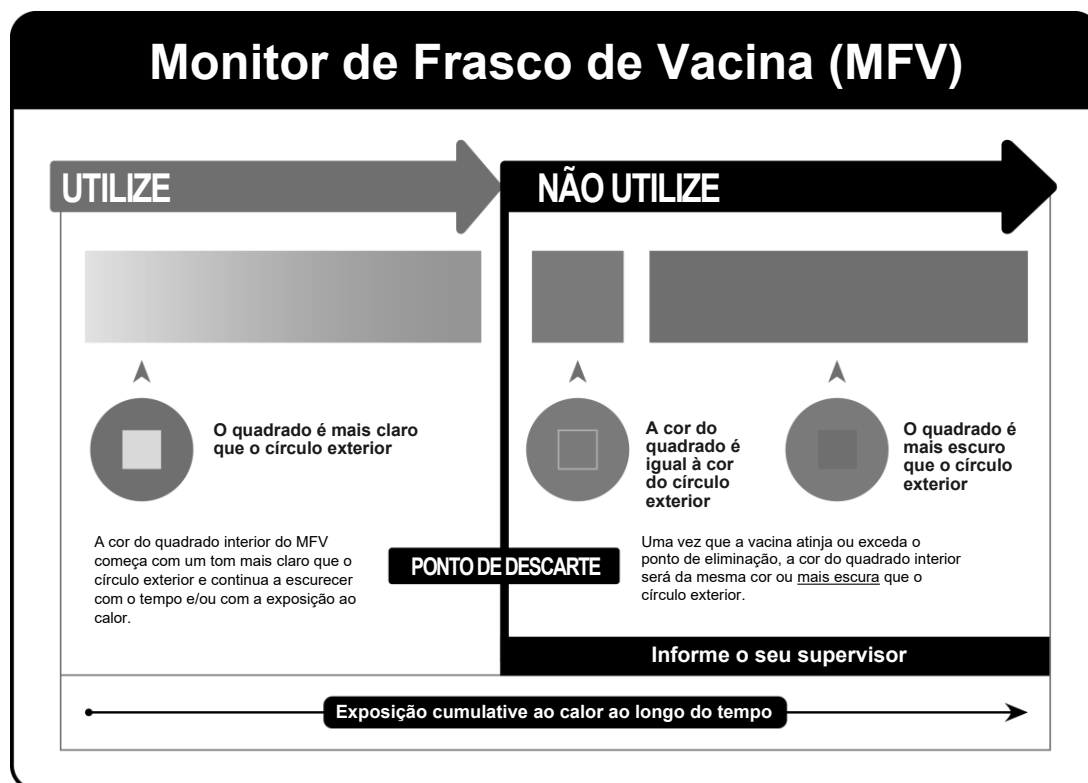
Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Monitor de Frasco da Vacina (ver o infográfico do MFV no fim do folheto)

O Monitor de Frasco da Vacina (MFV) está integrado no rótulo ou na tampa do frasco para injetáveis utilizados para todos os lotes de Synflorix fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco para injetáveis de 1 dose (0,5 ml) e quatro doses (2 ml) ou na cápsula do frasco para injetáveis de 2 doses (1 ml) é um MFIV. Este é um ponto sensível à temperatura-período de tempo que fornece a indicação do calor cumulativo ao qual o frasco para injetáveis esteve exposto. Ele adverte o usuário final quando existe a possibilidade da exposição ao calor ter degradado a vacina além do nível aceitável.

A interpretação do MFIV é simples. Concentre o seu olhar no quadrado interior. A cor do quadrado muda progressivamente. Enquanto a cor do quadrado for mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina poderá ser utilizada. Quando a cor do quadrado interior tiver a mesma cor que o anel ou uma cor mais escura do que o círculo exterior, o frasco para injetáveis deverá ser descartado.

É absolutamente essencial assegurar que as condições de conservação acima especificadas (em especial a cadeia de frio) sejam observadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assume qualquer responsabilidade se Synflorix não tiver sido conservado de acordo com as instruções de conservação.



Para mais informações, entre em contato com o fabricante.

Prevenar é uma marca comercial que é propriedade da Pfizer. Synflorix é uma marca comercial propriedade do grupo GSK de empresas ou licenciada a ele .

WHO Product Information

Version number: GDS017/WHO Product Information 15 / Date of issue: 22/07/2020

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ ВОЗ

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Синфлорикс суспензия для инъекций
Пневмококковая полисахаридная конъюгатная вакцина (адсорбированная)

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доза (0,5 мл) содержит 1 микрограмм полисахаридов серотипов 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} и 23F^{1,2}, а также 3 микрограмма полисахаридов серотипов 4^{1,2}, 18C^{1,3} и 19F^{1,4}.

| | |
|--|----------------------------------|
| ¹ адсорбированы на фосфате алюминия | 0,5 миллиграмма Al ³⁺ |
| ² конъюгированы с протеином D (полученным из нетипируемых <i>Haemophilus influenzae</i>) являющимся белком-носителем | ~9–16 микрограмм |
| ³ конъюгированы с белком-носителем анатоксина столбняка | ~5–10 микрограмм |
| ⁴ конъюгированы с белком-носителем анатоксина дифтерии | ~3–6 микрограмм |

Вспомогательные вещества:

Упаковки на 1 и 2 дозы:

Натрия хлорид, раствор для инъекций

Упаковка на 4 дозы:

Натрия хлорид, 2-феноксиэтанол (5 миллиграмм), раствор для инъекций

Синфлорикс представляет собой мутную белую суспензию. При хранении флакона могут выявляться тонкие белые отложения, содержащие чистый бесцветный супернатант.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Терапевтические показания

Активная иммунизация для профилактики инвазивных форм инфекционных заболеваний, пневмонии и острого среднего отита, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Информация по защите от инфекций, вызванных отдельными серотипами пневмококка, представлена в разделах «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакодинамические свойства».

Решение о применении Синфлорикс должно быть принято на основе официальных рекомендаций, которые учитывают значение заболеваний, вызванных пневмококком в разных возрастных группах, а также отличия эпидемиологических показателей в разных географических регионах.

Дозы и способ применения

Дозы

Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев:

Трехдозовый курс первичной иммунизации

Курс иммунизации, рекомендуемый для достижения оптимальной защиты, состоит из четырех доз по 0,5 мл. Схема первичной иммунизации детей первого года жизни состоит из трех доз, из которых первую обычно вводят в возрасте 2 месяцев, а интервал между дозами должен быть не менее 1 месяца. Первую дозу можно вводить уже в возрасте 6 недель.

Не менее чем через 6 месяцев после завершающей первичной дозы у детей в возрасте 9 месяцев и старше (лучше всего в возрасте от 12 до 15 месяцев) рекомендуется также ввести (четвертую) бустерную дозу (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакодинамические свойства»).

Двухдозовый курс первичной иммунизации

Вместо этого, если препарат Синфлорикс вводят как часть обычной программы иммунизации детей первого года жизни, можно вводить серию из трех доз по 0,5 мл. Первую дозу можно ввести уже в возрасте 6 недель, а вторую дозу — через 2 месяца после первой. Не менее чем через 6 месяцев после завершающей первичной дозы у детей в возрасте 9 месяцев и старше (лучше всего в возрасте от 12 до 15 месяцев) рекомендуется также ввести (третью) бустерную дозу (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Невакцинированные дети первого года жизни и дети от 7 месяцев:

- дети в возрасте 7–11 месяцев: схема вакцинации состоит из двух первичных доз по 0,5 мл, интервал между которыми должен составлять, по крайней мере, 1 месяц. На втором году жизни рекомендуется введение (третьей) бустерной дозы, не ранее чем через 2 месяца после завершающей первичной дозы.
- дети в возрасте от 12 месяцев до 5 лет: схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл, интервал между которыми должен составлять, по крайней мере, 2 месяца.

При проведении иммунизации с помощью вакцины Синфлорикс следует принимать во внимание официальные рекомендации (см. разделы «Нежелательные эффекты» и «Фармакодинамические свойства» относительно недоношенных новорожденных).

Рекомендуется, чтобы после введения первой дозы вакцины Синфлорикс курс вакцинации Синфлорикс проводился в полном объеме.

Особые группы

У пациентов с наличием исходных нарушений, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций (например, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), серповидноклеточной анемии или дисфункция селезенки), препарат Синфлорикс может применяться согласно вышеописанной схеме за исключением того, что трехдозовый курс должен применяться в качестве первичной иммунизации у детей грудного возраста, начинающих вакцинацию до шестимесячного возраста (см. разделы «Особые указания и меры предосторожности» и «Фармакодинамические свойства»).

Применение у детей старшего возраста

Безопасность и эффективность вакцины Синфлорикс у детей старше 5 лет не установлена.

Метод введения

Вакцина вводится посредством внутримышечной инъекции. Предпочтительными областями являются: переднебоковая поверхность бедра у детей грудного возраста или дельтовидная мышца у детей младших возрастных групп.

Противопоказания

Синфлорикс не следует применять у детей с известным наличием гиперчувствительности к какому-либо компоненту вакцины (см. раздел «Качественный и количественный состав»).

Как и при применении других вакцин, введение вакцины Синфлорикс следует отложить в случае тяжелого острого заболевания, сопровождающегося лихорадкой. Вместе с тем, наличие

легких инфекций, в частности, простуды, не следует рассматривать как повод для задержки вакцинации.

Особые указания и меры предосторожности при применении

В рамках общих принципов надлежащей клинической практики, перед вакцинацией рекомендуется ознакомиться с анамнезом (в особенности – в плане выполненных ранее вакцинаций и возможного развития нежелательных явлений) и провести клиническое обследование.

Перед иммунизацией

Как и при применении всех других инъекционных вакцин, всегда должны быть доступны возможности адекватного лечения и наблюдения на случай развития редкой анафилактической реакции после введения вакцины.

При проведении первичной иммунизации глубоко недоношенным детям (рожденным не позднее 28 недели беременности) и, в особенности, в случае проявлений незрелости дыхательной системы в анамнезе, следует принимать во внимание потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции на протяжении 48–72 часов. Принимая во внимание высокую пользу вакцинации в данной группе детей, не следует задерживать или отменять вакцинацию.

Ни при каких обстоятельствах не допускается внутрисосудистое или внутрикожное введение вакцины Синфлорикс. Данные по подкожному введению вакцины Синфлорикс отсутствуют.

Дети в возрасте 2-х лет и старше могут упасть в обморок (потерять сознание) сразу же после вакцинации или даже непосредственно перед вакцинацией в результате психогенной реакции на укол иглой. Необходимо сразу же принять меры во избежание травм, вызванных обмороком.

Как и при внутримышечном введении других вакцин, применение Синфлорикс требует осторожности у лиц с тромбоцитопенией или любым иным нарушением свертывания крови, поскольку внутримышечные инъекции у них могут сопровождаться кровотечениями.

Кроме того, необходимо соблюдать официальные рекомендации по иммунизации от дифтерии, столбняка и *Haemophilus influenzae* типа b.

Информация о защите, обеспечиваемой при введении вакцины

На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы утверждать, что вакцина Синфлорикс обеспечивает защиту от каких-либо серогрупп пневмококков, не включенных в ее состав, за исключением близкородственного серотипа 19A (см. раздел «Фармакодинамические свойства») или в отношении нетипируемых штаммов *Haemophilus influenzae*. Синфлорикс не обеспечивает защиты от других микроорганизмов.

Как и при применении любых вакцин, Синфлорикс не обеспечивает защиту всех вакцинированных лиц от инвазивной пневмококковой инфекции, пневмонии или среднего отита, вызываемого серотипами, представленными в вакцине и близкородственным серотипом 19A. Кроме того, поскольку средний отит и пневмония вызываются многими микроорганизмами, помимо серотипов *Streptococcus pneumoniae*, содержащихся в вакцине, в целом ожидается ограниченная эффективность в отношении защиты от этих заболеваний, которая существенно ниже, чем защита от инвазивного поражения, вызываемого серотипами пневмококка, содержащимися в данной вакцине и серотипом 19A (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

В клинических исследованиях вакцина Синфлорикс вызывала иммунный ответ ко всем десяти серотипам вируса, включенным в вакцину, но величина ответа возбудителей с различными

серотипами варьировала. Функциональный иммунный ответ на 1 и 5 серотипы пневмококка был менее выражен, чем ответ на другие входящие в состав вакцины серотипы. Неизвестно, приводит ли такой сниженный функциональный иммунный ответ на возбудители 1 и 5 серотипов к снижению эффективности защиты против инвазивных поражений, пневмонии или среднего отита, которые вызываются этими возбудителями (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Дети должны получать препарат Синфлорикс в дозе, соответствующей их возрасту в период проведения курса вакцинации (см. раздел «Дозы и способ применения»).

Иммуносупрессивная терапия и иммунодефицит

У детей с нарушениями механизма иммунного ответа, в частности, вследствие применения иммунодепрессантов, генетических нарушений, ВИЧ-инфекции, воздействия антиретровирусной терапии и/или ВИЧ в пренатальном периоде, или иных причин, возможно ослабленное образование антител в ответ на вакцинацию.

Имеются данные о безопасности и иммуногенности вакцины у грудных детей, инфицированных ВИЧ (с бессимптомным течением или наличием слабовыраженных симптомов в соответствии с классификацией ВОЗ), ВИЧ-негативных детей, родившихся от ВИЧ-позитивных матерей, детей с серповидноклеточной анемией, а также с дисфункцией селезенки (см. разделы «Нежелательные эффекты» и «Фармакодинамические свойства»). Еще нет данных о безопасности и иммуногенности вакцины Синфлорикс у пациентов с иммуносупрессией, связанной с другими причинами, и в них целесообразность вакцинации следует рассматривать индивидуально (см. раздел «Дозы и способ применения»).

Использование пневмококковой конъюгатной вакцины не подразумевает отказ от использования 23-валентных пневмококковых полисахаридных вакцин у детей, начиная с возраста 2 лет с высоким риском тяжелых пневмококковых заболеваний (сюда относятся дети с серповидноклеточной анемией, асплениями, ВИЧ-инфекцией, хроническими заболеваниями или другими состояниями, сопровождающимися снижением иммунитета). При наличии соответствующих рекомендаций дети из группы риска в возрасте 24 месяцев или старше, уже получившие первичный курс вакцины Синфлорикс, должны получить 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину. Интервал между введением пневмококковой конъюгатной вакцины (Синфлорикс) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины должен составлять не менее 8 недель. Существующие данные не показывают, может ли применение пневмококковой полисахаридной вакцины у детей, получивших первичную вакцинацию Синфлорикс, привести к гиперчувствительности при введении дополнительных доз пневмококковой полисахаридной вакцины или пневмококковой конъюгатной вакцины.

Профилактическое применение антипиретиков

Профилактическое применение антипиретиков до введения вакцины или сразу же после этого может снизить частоту и выраженность фебрильных реакций после вакцинации. Клинические данные по применению парацетамола и ибупрофена позволяют предполагать, что профилактическое применение парацетамола может снизить частоту развития лихорадки, в то время как для ибупрофена в этом отношении показана ограниченная эффективность. Клинические данные показывают, что парацетамол может снижать иммунный ответ на Синфлорикс. Клиническая значимость подобного наблюдения пока неизвестна.

Профилактическое применение антипиретиков рекомендуется в следующих случаях:

- у всех детей, получающих Синфлорикс одновременно с цельноклеточными вакцинами против коклюша, в связи с риском лихорадочных реакций (см. раздел «Нежелательные явления»).
 - у детей с судорожными расстройствами или с фебрильными судорогами в анамнезе.
- Терапия антипиретиками должна быть начата в соответствии с местными рекомендациями.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия

Совместное применение с другими вакцинами

Синфлорикс можно применять совместно с любыми из перечисленных ниже моновалентными или комбинированными вакцинами [включая DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib]: комбинированная вакцина от дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярный компонент) (DTPa), вакцина для профилактики гепатита В (HBV), инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита (IPV), вакцина от гемфильной инфекции *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), комбинированная вакцина от дифтерии, столбняка и коклюша (цельноклеточный компонент) (DTPw), комбинированная вакцина для профилактики кори, свинки и краснухи (MMR), вакцина для профилактики ветряной оспы (V), конъюгатная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы С (конъюгаты CRM₁₉₇ и TT), конъюгатная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы А, С, W-135 и Y (конъюгат TT), пероральная вакцина для профилактики полиомиелита (OPV) и пероральная вакцина для профилактики ротавирусных инфекций. Различные инъекционные вакцины всегда следует вводить в различные анатомические области.

В клинических исследованиях подтверждено отсутствие какого-либо влияния совместного применения вакцин на иммунный ответ и профили безопасности, за исключением ответа на инактивированную вакцину от вируса полиомиелита типа 2, относительно которой в различных исследованиях отмечались противоречивые результаты (уровни серологической защиты варьировали от 78% до 100%). Кроме того, при введении конъюгатной вакцины для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы А, С, W-135 и Y (конъюгат TT), вместе с бустерной дозой Синфлорикс в течение второго года жизни детям, получившим трехдозовый курс первичной иммунизации вакциной Синфлорикс, для одного пневмококкового серотипа (18С) наблюдалось более низкое среднее геометрическое концентраций вторичных антител (СГК) и среднее геометрическое ОФГ титров антител (СГТ), вырабатываемых вакциной при опсонофагоцитарном анализе (ОФГ). Не наблюдалось влияния совместного введения вакцин на девять других пневмококковых серотипов. Отмечалось усиление ответа со стороны антител на конъюгат Hib-TT, антигены дифтерии и столбняка. Клиническая значимость подобного наблюдения неизвестна.

Совместное применение с системными иммуносупрессивными препаратами

Как и при применении других вакцин, можно ожидать, что у больных, получающих иммунодепрессанты, адекватный ответ может не развиваться.

Применение с профилактическим назначением антипиретиков

Клинические данные позволяют предполагать, что профилактическое применение парацетамола с целью снижения частоты возможных поствакцинальных фебрильных реакций может снизить частоту иммунного ответа на Синфлорикс. Однако, клиническое значение этих данных неизвестно. См. раздел «Особые указания и меры предосторожности».

Беременность и лактация

Поскольку Синфлорикс не предназначен для использования у взрослых, отсутствуют адекватные данные по применению этой вакцины при беременности и грудном вскармливании у человека, как и адекватные данные исследований репродуктивной функции у животных.

Нежелательные эффекты

Заключение по безопасности вакцины

Оценка безопасности вакцины Синфлорикс основывается на результатах клинических исследований в общей сложности 63905 доз вакцины Синфлорикс 22429 здоровым детям и 137 недоношенным новорожденным в рамках первичной вакцинации. Дополнительно 19466

детей и 116 недоношенных новорожденных получили бустерные дозы Синфлорикс на втором году жизни. Безопасность оценивалась также у 435 ранее непривитых детей в возрасте от 2 до 5 лет, из которых 285 вакцинированных получили 2 дозы Синфлорикс.

Во всех исследованиях Синфлорикс применялся параллельно с рекомендованным для детей календарем вакцинации.

У детей наиболее распространенными нежелательными реакциями, отмечаемыми после первичной вакцинации, были покраснение в области инъекции и раздражительность, что отмечалось, соответственно, после введения приблизительно 41% и 55% доз. После бустерных вакцинаций наиболее распространенными нежелательными реакциями были боль в области инъекции и раздражительность, что отмечалось, соответственно, после введения приблизительно 51% и 53% доз. В большинстве случаев выраженность этих реакций была слабой или умеренной, и они носили кратковременный характер.

В ходе применения последующих доз в рамках первичной вакцинации не отмечалось увеличения частоты или тяжести нежелательных реакций.

Местная реактогенность после курса первичной иммунизации была аналогичной у детей до года и старше года, за исключением боли в области инъекции, которая усиливалась с возрастом: о боли сообщили более 39% детей до года и более 58% детей старше года.

После бустерных вакцинаций у детей старше года наиболее вероятно проявление реакции в области инъекции, по сравнению с реакцией, которая отмечалась у детей в рамках первичной вакцинации Синфлорикс.

После туровой вакцинации детей в возрасте 12-23 месяцев о крапивнице сообщалось чаще (малораспространенные) по сравнению с показателями, наблюдаемыми у детей первого года жизни во время первичной и бустерной вакцинации.

Реактогенность была выше у детей, параллельно получавших вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом. В клиническом исследовании детям на фоне применения вакцины, содержащей DTPw, вводили либо Синфлорикс (N=603), либо 7-валентную вакцину Превенар (N=203). После первичного курса вакцинации, о случаях лихорадки $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и $> 39^{\circ}\text{C}$ сообщалось, соответственно, у 86,1% и 14,7% детей, получивших Синфлорикс, и у 82,9% и 11,6% детей, получивших 7-валентную вакцину Превенар.

В сравнительных клинических исследованиях частота локальных и генерализованных нежелательных явлений, о которых сообщалось в течение 4 дней после каждой дозы вакцины, находилась в пределах соответствующего разброса частоты после применения 7-валентной вакцины Превенар.

Табулированный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции (у всех возрастных групп) разделены на различные категории в зависимости от своей частоты.

Категории частоты определяются следующим образом:

Очень распространенные: ($\geq 1/10$)
Распространенные: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Малораспространенные: (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Редкие: (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Очень редкие: ($< 1/10000$)

В каждой категории по частоте нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

| Класс системы органов | Частота | Нежелательные реакции |
|------------------------------|----------------|------------------------------|
| Данные клинических | | |

| Исследований | | |
|---|------------------------|---|
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редкие | Аллергические реакции (в частности, экзема, аллергический дерматит, атопический дерматит) |
| | Очень редкие | Ангионевротический отек |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания | Очень распространенные | Потеря аппетита |
| Психические нарушения | Очень распространенные | Раздражительность |
| | Малораспространенные | Патологический плач |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень распространенные | Сонливость |
| | Редкие | Фебрильные и нефебрильные судороги |
| Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы | Очень редкие | Болезнь Kawasaki |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной полости и средостения | Малораспространенные | Апноэ у глубоко недоношенных детей (≤ 28 недель беременности) (см. раздел « Особые указания и меры предосторожности при применении ») |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Малораспространенные | Диарея, рвота |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Малораспространенные | Сыпь |
| | Редкие | Крапивница |
| Общие нарушения и реакции в области инъекции | Очень распространенные | Лихорадка ≥ 38 °C при ректальном измерении (в возрасте до 2 лет), боль, покраснение, отечность в области инъекции |
| | Распространенные | Лихорадка > 39 °C при ректальном измерении (в возрасте до 2 лет), реакции в области инъекции типа развития индурации |
| | Малораспространенные | Гематома в области инъекции, кровотечение и образование уплотнений по типу узелка |
| <i>Другие нежелательные реакции после бустерной вакцинации, о которых дополнительно сообщалось в рамках первичной иммунизации и / или туровой вакцинации:</i> | | |
| Нарушения со стороны нервной системы | Малораспространенные | Головная боль (в возрасте от 2 до 5 лет) |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Малораспространенные | Тошнота (в возрасте от 2 до 5 лет) |
| Общие нарушения и реакции в области инъекции | Распространенные | Лихорадка ≥ 38 °C при ректальном измерении (в возрасте от 2 до 5 лет) |
| | Малораспространенные | Лихорадка > 40 °C при ректальном измерении (в возрасте до 2 лет), лихорадка > 39 °C при ректальном измерении (в возрасте от 2 до 5 лет), реакции в области инъекции типа диффузного отека конечности, в которую была сделана инъекция, а иногда и соседнего сустава, зуда |
| Данные постмаркетинговых наблюдений | | |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Очень редкие | Анафилаксия |

| | | |
|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| Нарушения со стороны нервной системы | Редкие | Гипотензивно-гипореспонсивный эпизод |
|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|

Особые группы

Безопасность вакцины Синфлорикс изучалась у 83 ВИЧ-положительных (ВИЧ +/+) грудных детей (с отсутствием симптомов или слабовыраженными симптомами в соответствии с классификацией ВОЗ), 101 ВИЧ-негативного грудного ребенка из числа рожденных от ВИЧ-положительных матерей (ВИЧ +/-) и 50 детей с серповидноклеточной анемией, получавших первичную иммунизацию. В этих группах у 76, 96 и 49 детей, соответственно, применялась бустерная доза. Безопасность вакцины Синфлорикс оценивалась у 50 детей с СКА, начиная с возраста 7-11 месяцев, все дети получили бустерную дозу, а у 50 детей с СКА вакцинация была проведена в возрасте 12-23 месяца. Результаты показали сопоставимую реактогенность и безопасность вакцины Синфлорикс в этой группе высокого риска и у здоровых детей.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамические свойства

Эпидемиологические данные

10 серотипов пневмококка, которые вошли в состав данной вакцины, представляют собой основные болезнетворные серотипы, распространённые в Европе, охватывающие приблизительно от 56% до 90% инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) у детей в возрасте до 5 лет. В этой возрастной группе серотипы 1, 5 и 7F вызывают от 3,3% до 24,1% ИПИ в зависимости от страны и исследуемого периода.

Пневмония различной этиологии является основной причиной детской заболеваемости и смертности во всем мире. Проспективные исследования показали, что *Streptococcus pneumoniae*, согласно оценкам, является причиной 30-50% случаев пневмонии.

Острый средний отит (ОСО) является распространенным детским заболеванием различной этиологии. Бактерии могут вызывать 60-70% клинических эпизодов ОСО. Пневмококк и нетипируемая гемофильная палочка (НТНi) являются наиболее распространенными причинами бактериального отита ОСО во всем мире.

Эффективность и результативность реальной практике и клинических исследованиях

В крупномасштабном, двойном слепом, кластер-рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании в фазе III/IV, проводимом в Финляндии (FinIP), кластеры рандомизировали на 4 группы в соответствии с двумя схемами вакцинации детей [схема двухдозового курса (в возрасте 3, 5 месяцев) или трехдозового курса (в возрасте 3, 4, 5 месяцев) первичной иммунизации, после которой следовала бустерная доза в возрасте 11 месяцев], в рамках которой вакцинированные должны были получать либо Синфлорикс (2/3 кластеров), либо вакцины против гепатита в качестве контроля (1/3 кластеров). В когортах туровой вакцинации дети в возрасте 7-11 месяцев с первой дозой получили вакцину Синфлорикс или вакцину против гепатита В по схеме двухдозового курса первичной иммунизации, после которой следовала бустерная доза, и дети в возрасте 12-18 месяцев с первой дозой получили 2 дозы либо вакцины Синфлорикс, либо вакцины против гепатита А. Средняя длительность последующего наблюдения после первой вакцинации составляла от 24 до 28 месяцев для ИПИ и пневмонии, диагностированной в больнице. В гнездовом исследовании наблюдали детей первого года жизни приблизительно до 21 месяца, чтобы оценить влияние вакцины на носоглоточное носительство и диагностированный врачом острый средний отит (ОСО), о котором сообщали родители.

В крупномасштабном, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании (в клиническом исследовании среднего отита и пневмонии – COMPAS) в фазе III, проводимом в Аргентине, Панаме и Колумбии, здоровые дети в возрасте 6-16 недель получали либо вакцину Синфлорикс, либо вакцину против гепатита В в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, после чего, соответственно, следовала либо вакцина Синфлорикс, либо вакцина против гепатита А в возрасте 15-18 месяцев.

Инвазивные формы пневмококковой инфекции (что включает в себя сепсис, менингит, бактериемическую пневмонию и бактериемию)

Эффективность / результативность у когорты детей в возрасте до 7 месяцев на момент начала исследования

Эффективность или результативность вакцины (ЭВ) была показана в предотвращении ИПИ, вызванных серотипами пневмококковой вакцины, подтвержденными выделением вируса в культуре клеток, когда дети получали Синфлорикс по схеме вакцинации 2+1 или 3+1 в клиническом исследовании FinIP или по схеме вакцинации 3+1 в клиническом исследовании COMPAS (см. Таблицу 1).

Таблица 1: Количество случаев ИПИ, вызванными серотипами вакцины, и эффективность (FinIP) или результативность (COMPAS) вакцины у детей в возрасте до 7

месяцев на момент начала исследования, получивших, по крайней мере, одну дозу вакцины (общая когорта вакцинированных детей)

| Тип ИПИ | FinIP | | | | | COMPAS | | |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------|-----------------------------------|
| | Количество случаев ИПИ | | | ЭВ (95% ДИ) | | Количество случаев ИПИ | | ЭВ (95% ДИ) |
| | Синфлорикс схема вакцинации 3+1 | Синфлорикс схема вакцинации 2+1 | Контроль (2) | схема вакцинации 3+1 | схема вакцинации 2+1 | Синфлорикс схема вакцинации 3+1 | Контроль | схема вакцинации 3+1 |
| | N 10273 | N 10054 | N 10200 | | | N 11798 | N 11799 | |
| Серотип вакцины ИПИ ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100% ⁽³⁾ (82,8; 100) | 91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6) | 0 | 18 | 100% ⁽⁵⁾ (77,3;100) |
| Серотип 6В ИПИ | 0 | 0 | 5 | 100% (54,9; 100) | 100% (54,5; 100) | 0 | 2 | - |
| Серотип 14 ИПИ | 0 | 0 | 4 | 100% (39,6; 100) | 100% (43,3; 100) | 0 | 9 | 100% (49,5;100) |

ИПИ Инвазивные пневмококковые инфекции

ЭВ Эффективность (FinIP) или результативность (COMPAS) вакцины

N количество вакцинированных в группе

CI Доверительный интервал

- (1) В клиническом исследовании FinIP, помимо серотипов 6В и 14, случаи ИПИ, вызванные серотипами вакцины, подтвержденные выделением вируса в культуре клеток, включали серотип 7F (1 случай в кластерах детей, получавших Синфлорикс по схеме вакцинации 2+1), 18С, 19F и 23F (по 1 случаю в каждом из контрольных кластеров). В клиническом исследовании COMPAS, помимо серотипов 6В и 14, в контрольной группе были обнаружены серотипы 5 (2 случая), 18С (4 случая) и 23F (1 случай).
- (2) 2 группы контрольных кластеров детей были объединены
- (3) наблюдаемое значение $p < 0,0001$
- (4) наблюдаемое значение $p = 0,0009$
- (5) в когорте согласно протоколу ЭВ составила 100% (95% доверительный интервал: 74,3-100; 0 против 16 случаев)

В клиническом исследовании FinIP общая наблюдаемая ЭВ против ИПИ, подтвержденных выделением вируса в культуре клеток, составила 100% (95% доверительный интервал, 85,6-100,0; 0 против 14 случаев) при схеме вакцинации 3+1, 85,8% (95% доверительный интервал, 49,1-97,8; 2 против 14 случаев) при схеме вакцинации 2+1, и 93,0% (95% доверительный интервал, 74,9-98,9; 2 против 14 случаев), независимо от схемы первичной иммунизации. В клиническом исследовании COMPAS общая наблюдаемая ЭВ против ИПИ, подтвержденных выделением вируса в культуре клеток, составила 66,7% (95% доверительный интервал, 21,8-85,9; 7 против 21 случая).

Эффективность после туровой вакцинации

Среди этих 15447 детей, вакцинированных в когортах туровой вакцинации, не было случаев ИПИ, подтвержденных выделением вируса в культуре клеток, в группах, получивших Синфлорикс, в то время как в контрольных группах было отмечено 5 случаев ИПИ, вызванных серотипами вакцины, подтвержденных выделением вируса в культуре клеток (серотипы 4, 6В, 7F, 14 и 19F).

Пневмония

Эффективность вакцины против пневмонии оценивалась в клинических исследованиях COMPRAS. Средняя продолжительность наблюдения через 2 недели после введения дозы 3 в когорте согласно протоколу составляла 23 месяца (диапазон от 0 до 34 месяцев) для промежуточного анализа (IA) и 30 месяцев (диапазон от 0 до 44 месяцев) для анализа по окончании исследования. По окончании этого промежуточного анализа или по окончании исследования в период наблюдения согласно протоколу средний возраст детей составил 29 месяцев (диапазон от 4 до 41 месяцев) и 36 месяцев (диапазон от 4 до 50 месяцев), соответственно. Доля вакцинированных, получивших дозу антигена в когорте согласно протоколу, составила 92,3% для обоих анализов.

Эффективность вакцины Синфлорикс в отношении первого эпизода внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б), который появляется через 2 недели после введения 3-й дозы вакцины, была продемонстрирована в когорте согласно протоколу (значение $P \leq 0,002$) в промежуточном анализе (управляемом событиями; главная цель).

Внебольничную пневмонию вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) определяют как рентгенологически подтвержденные случаи внебольничной пневмонии с альвеолярной консолидацией / плевральным выпотом на рентгенограмме грудной клетки, или с не альвеолярными инфильтратами, но с С-реактивным белком (ЦРБ) ≥ 40 мг/л.

Эффективность вакцины в отношении внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б), выявленная в промежуточном анализе, представлена ниже (см. Таблицу 2).

Таблица 2: Количество и процент вакцинированных лиц с первыми эпизодами внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б), появившимися через 2 недели после введения 3-й дозы Синфлорикс или контрольной вакцины и эффективность вакцины (в когорте согласно протоколу)

| Синфлорикс N=10295 | | Контрольная вакцина N=10201 | | Эффективность вакцины |
|-----------------------|---------|--------------------------------|---------|------------------------------|
| n | % (n/N) | n | % (n/N) | |
| 240 | 2,3% | 304 | 3,0% | 22,0% (95% ДИ: 7,7; 34,2) |

N – Количество вакцинированных в группе

n/% – Количество/процент вакцинированных, сообщивших о первом эпизоде внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) через 2 недели после введения 3-й дозы вакцины

CI – Доверительный интервал

В промежуточном анализе (в когорте согласно протоколу) эффективность вакцины в отношении первого эпизода внебольничной пневмонии с альвеолярной консолидацией или плевральным выпотом (ВП-К, определение ВОЗ) составила 25,7% (95% доверительный интервал: 8,4; 39,6), и в отношении первого эпизода клинически подозреваемой на основании рентгенограммы внебольничной пневмонии составила 6,7% (95% доверительный интервал: 0,7; 12,3).

При анализе по окончании исследования (в когорте согласно протоколу) эффективность вакцины (первый эпизод) в отношении внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) составляла 18,2% (95% доверительный интервал: 4,1; 30,3), в отношении внебольничной пневмонии с альвеолярной консолидацией или плевральным выпотом (ВП-К) составила 22,4% (95% доверительный интервал: 5,7; 36,1), и в отношении клинически подозреваемой на основании рентгенограммы внебольничной пневмонии составила 7,3% (95% доверительный интервал: 1,6; 12,6). Эффективность вакцины в отношении бактериальной пневмококковой пневмонии или эмпиемы, вызванной включенными в вакцину серотипами возбудителя, составила 100% (95% доверительный интервал: 41,9; 100). Защита в отношении внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) до, во время или после введения бустерной дозы составила 13,6% (95% доверительный интервал: -11,3; 33,0) и 21,7% (95% доверительный интервал: 3,4; 36,5), соответственно. Защита в отношении

внебольничной пневмонии с альвеолярной консолидацией или плевральным выпотом (ВП-К) составила 15,1% (95% доверительный интервал: -15,5; 37,6) и 26,3% (95% доверительный интервал: 4,4; 43,2), соответственно.

Снижение частоты заболеваемости внебольничной пневмонией вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) и внебольничной пневмонией с альвеолярной консолидацией или плевральным выпотом (ВП-К) было наиболее значительным у детей в возрасте до 3 лет (эффективность вакцины составила 20,6% (95% доверительный интервал: 6,5; 32,6) и 24,2% (95% доверительный интервал: 7,4; 38,0), соответственно). Оценка эффективности вакцины у детей старше 3 лет указывает на снижение уровня защиты. Сохранение уровня защиты в отношении внебольничной пневмонии вероятно бактериального происхождения (ВП-Б) и внебольничной пневмонии с альвеолярной консолидацией или плевральным выпотом (ВП-К) у детей старше 3 лет в настоящее время не установлено.

Результаты клинического исследования COMPAS, которое проводилось в Латинской Америке, следует интерпретировать с осторожностью из-за возможных различий в эпидемиологии пневмонии в различных географических точках.

В клиническом исследовании FinIP эффективность вакцины, проявлявшаяся в сокращении диагностированных в больнице случаев пневмонии (пневмония, идентифицированная согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)), составила 26,7% (95% доверительный интервал: 4,9; 43,5) при вакцинации детей первого года жизни по схеме 3+1 и 29,3% (95% доверительный интервал: 7,5; 46,3) при вакцинации детей первого года жизни по схеме 2+1. После туровой вакцинации эффективность вакцины составила 33,2% (95% доверительный интервал: 3,0; 53,4) в когорте детей в возрасте 7-11 месяцев и 22,4% (95% доверительный интервал: -8,7; 44,8) в когорте детей в возрасте 12-18 месяцев.

Острый средний отит (ОСО)

Два клинических исследования эффективности вакцины, COMPAS и РОЕТ (исследование по оценке эффективности в отношении вызванного пневмококками среднего отита (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial, РОЕТ)) проводились с использованием пневмококковых конъюгатных вакцин, содержащих протеин D: вакцины Синфлорикс и 11-валентной исследуемой конъюгатной вакцины (которая, помимо 10 серотипов, включенных в вакцину Синфлорикс, содержала серотип 3), соответственно.

В клиническом исследовании COMPAS 7214 вакцинированных детей [общая когорта вакцинированных (ОКВ)] были включены в анализ эффективности вакцины в отношении острого среднего отита (ОСО), из которых 5989 вакцинированных детей были включены в когорту согласно протоколу (см. Таблицу 3).

Таблица 3: Эффективность вакцины в отношении острого среднего отита (ОСО)⁽¹⁾ в клиническом исследовании COMPAS

| Тип или причина ОСО | Эффективность вакцины (95% ДИ) |
|--|---------------------------------------|
| | Согласно протоколу ⁽²⁾ |
| Клинический острый средний отит (ОСО) | 16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾ |
| Любой серотип пневмококка | 56,1% (13,4; 77,8) |
| Вакцина, содержащая 10 серотипов пневмококка | 67,1% (17,0; 86,9) |
| Нетипируемые штаммы <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi) | 15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7) |

CI – Доверительный интервал

(1) Первый эпизод

(2) Период наблюдения составил, максимум, 40 месяцев, и начался через 2 недели после введения 3-й первичной дозы

- (3) Не является статистически значимым для заданных критериев (односторонняя вероятность $p=0,032$). Однако в общей когорте вакцинированных (ОКВ) эффективность вакцины в отношении первого клинического эпизода острого среднего отита (ОСО) составила 19% (95% доверительный интервал: 4,4; 31,4).
- (4) Не является статистически значимым.

В другом крупном рандомизированном двойном слепом исследовании (РОЕТ), проведенном в Чешской Республике и Словакии, 4907 детей (в когорте согласно протоколу) получили либо 11-валентную исследуемую вакцину (11Pn-PD), содержащую 10 серотипов, включенных в вакцину Синфлорикс (а также серотип 3, в отношении которого эффективности показано не было), либо контрольную вакцину (вакцину для профилактики гепатита А), с использованием схемы вакцинации в 3, 4, 5 и 12–15 месяцев.

Эффективность вакцины 11 Pn-PD в отношении первого эпизода острого среднего отита, вызванного включенными в вакцину серотипами возбудителя, составила 52,6% (95% доверительный интервал: 35,0; 65,5). Серотип-специфичная эффективность в отношении первого эпизода острого среднего отита была продемонстрирована для серотипов 6B (86,5%, 95% доверительный интервал: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% доверительный интервал: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% доверительный интервал: 6,3; 65,4) и 23F (70,8%, 95% доверительный интервал: 20,8; 89,2). Что касается остальных включенных в вакцину серотипов, количество случаев острого среднего отита было слишком ограниченным, чтобы сделать какие-либо выводы по эффективности. Эффективность против любого эпизода ОСО, вызванного пневмококковыми серотипами, составляла 51,5% (95% доверительный интервал: 36,8; 62,9). Эффективность вакцины в отношении первого эпизода ОСО, вызванного NTHi, составила 31,1% (95% доверительный интервал: -3,7; 54,2, не является статистически значимым). Эффективность вакцины в отношении любых клинических эпизодов ОСО, вызванных NTHi, составила 35,3% (95% доверительный интервал: 1,8; 57,4). Предполагаемая эффективность вакцины против любых клинических эпизодов среднего отита, независимо от этиологии, составляла 33,6% (95% доверительный интервал: 20,8; 44,3).

На основании иммунологического сопоставления функционального ответа на вакцину Синфлорикс (измеренного при помощи ОФГ) и ответа на 11-валентную форму, использованную в исследовании РОЕТ, можно ожидать, что вакцина Синфлорикс обеспечивает аналогичную протективную эффективность в отношении вызываемого пневмококками острого среднего отита.

В клинических исследованиях COMPAS (основываясь на нескольких случаях, о которых сообщалось) и РОЕТ не было отмечено роста заболеваемости ОСО, вызванного другими бактериальными болезнетворными микроорганизмами или серотипами, не входящими в состав вакцины / не являющимися родственными вакцинными серотипами.

Эффективность вакцины в отношении диагностированного врачом ОСО, о котором сообщали родители, была изучена в гнездовом исследовании в рамках клинического испытания FinIP. Эффективность вакцины составила 6,1% (95% доверительный интервал: -2,7; 14,1) при вакцинации детей первого года жизни по схеме 3+1 и 7,4% (95% доверительный интервал: -2,8; 16,6), при вакцинации детей первого года жизни по схеме 2+1 согласно конечным критериям оценки ОСО в когорте вакцинированных детей первого года жизни.

Влияние вакцины на носоглоточное носительство (НН)

Влияние вакцины Синфлорикс на носоглоточное носительство было изучено в двух двойных слепых рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях с использованием неактивного контроля: в гнездовом клиническом исследовании FinIP, проводимом в Финляндии (5023 вакцинированных), и в клиническом исследовании COMPAS (1700 вакцинированных). Как в клиническом исследовании COMPAS, так и в финском гнездовом клиническом исследовании было выявлено, что вакцина Синфлорикс снижает носоглоточное носительство вакцинных серотипов и значительно повышает носоглоточное носительство невакцинных

серотипов (за исключением родственных вакцинных серотипов), что наблюдалось после введения бустерной дозы. Результаты, полученные во всех анализах, проводимых в рамках клинического исследования COMPAS, не были статистически значимыми. Однако в целом наблюдалась тенденция к снижению общего носоглоточного носительства пневмококков. В обоих клинических исследованиях наблюдалось значительное уменьшение носоглоточного носительства отдельных серотипов 6В и 19F. В финском гнездовом клиническом исследовании также наблюдалось значительное уменьшение носоглоточного носительства отдельных серотипов 14, 23F, а в случае трехдозового курса первичной иммунизации – близкородственного серотипа 19А.

В клиническом исследовании изучалось НН у ВИЧ-положительных грудных детей (N=83) и ВИЧ-негативных грудных детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей (N=101), по сравнению с ВИЧ-негативными грудными детьми, рожденными от ВИЧ-негативных матерей (N=100). Показано, что воздействие ВИЧ или инфекционных агентов не повлияло на действие вакцины Синфлорикс на носительство пневмококков до 24-27 месяца жизни, т. е. на протяжении 15 месяцев после введения бустерной дозы.

Эффективность по данным пост-маркетингового наблюдения

В Бразилии вакцина Синфлорикс была включена в национальную программу иммунизации детей по схеме 3+1 (в возрасте 2, 4, 6 месяцев, а затем бустерная доза в возрасте 12 месяцев), а у детей в возрасте младше 2 лет. Результаты почти 3-летнего наблюдения после применения вакцины Синфлорикс были представлены в исследовании случай-контроль и показали значительное снижение частоты инвазивных пневмококковых инфекций, связанных с любым вакцинным серотипом, по данным посева или ПЦР, а также связанных с индивидуальными серотипами 6В, 14 и 19А.

Таблица 4: Заключение по эффективности вакцины Синфлорикс для лечения инвазивных пневмококковых инфекций в Бразилии

| Типы инфекции ⁽¹⁾ | Скорректированная эффективность ⁽²⁾ % (95% ДИ) |
|--|--|
| Вызванные любым серотипом вакцины ⁽³⁾ | 83,8% (65,9;92,3) |
| - Инвазивная пневмония или бактериемия | 81,3% (46,9;93,4) |
| - Менингит | 87,7% (61,4;96,1) |
| Вызванные отдельными серотипами ⁽⁴⁾ | |
| - 6В | 82,8% (23,8;96,1) |
| - 14 | 87,7% (60,8;96,1) |
| - 19А | 82,2% (10,7;96,4) |

(1) Инвазивная пневмококковая инфекция подтверждена с помощью посева или ПЦР.

(2) Скорректированная эффективность показывает, насколько снизилась частота развития инвазивных форм пневмококковой инфекции в группе пациентов, вакцинированных Синфлорикс, по сравнению с невакцинированными с учетом искажающих факторов.

(3) Связь заболевания с пневмококками серотипов 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23А подтверждена результатами посева или ПЦР.

(4) Отдельные серотипы, для которых анализ эффективности показал статистическую значимость с учетом искажающих факторов (без поправки на множественность).

В Финляндии вакцина Синфлорикс была включена в национальную программу иммунизации по схеме 2+1 у грудных детей (в возрасте 3,5 месяцев и бустерная доза в возрасте 12 месяцев), при этом туровой вакцинации не проводилось. Сравнение результатов до и после внедрения вакцинации в программу показало существенное снижение частоты инвазивных инфекций, подтвержденных посевом, связанных с любым серотипом вакцины и связанных с серотипом 19А.

Таблица 5: Частота инвазивных пневмококковых инфекций и соответствующее снижение этого показателя в Финляндии

| Инвазивная пневмококковая инфекция | Заболеваемость на 100 000 человеко-лет | | Относительное снижение частоты ⁽¹⁾ % (95% ДИ) |
|--------------------------------------|--|-----------------|---|
| | До включения в нац. программу | После включения | |
| Подтверждено результатами посева | 62,9 | 12,9 | 80% (72;85) |
| Любой серотип вакцины ⁽²⁾ | 49,1 | 4,2 | 92% (86;95) |
| Серотип 19А | 5,5 | 2,1 | 62% (20;85) |

(1) Относительный показатель снижения частоты указывает на то, насколько снизилась частота инвазивных пневмококковых инфекций у детей ≤ 5 лет в группе Синфлорикс (наблюдение в течение 3 лет после внедрения в национальную программу) в зависимости от возраста и сезона по сравнению с невакцинированным историческим контролем (в каждом случае наблюдение в течение 3 лет перед включением препарата СинфлориксTM в национальную программу).

(2) Серотипы 1, 4, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F подтверждены результатами посева.

В Квебеке, Канаде, вакцину Синфлорикс ввели в программу иммунизации детей (2 первичные дозы вводят детям в возрасте до 6 месяцев и бустерную дозу – в 12 месяцев) после 4,5 лет использования 7-валентной вакцины Превенар. Основываясь на 1,5 годах наблюдения после введения вакцины Синфлорикс, с более чем 90%-ым охватом детей, подлежащих вакцинации, был отмечен спад заболеваемости ИПИ, вызванных серотипами вакцины, (в значительной степени из-за изменений в болезни, вызываемой серотипом 7F) без сопутствующего роста заболеваемости ИПИ, вызванных серотипами, не входящими в состав вакцины,. В целом, заболеваемость ИПИ составила 35/100000 человеко-лет в когортах, получивших вакцину Синфлорикс, и 64/100000 человеко-лет в когортах, получивших 7-валентную вакцину Превенар, что представляет собой статистически значимое различие ($p = 0,03$). Из наблюдательных исследований данного типа невозможно вывести прямой причинно-следственной связи.

Данные по иммуногенности

Иммунологически не меньшая эффективность 7-валентной вакцины Превенар

Основой оценки потенциальной эффективности в отношении инвазивных форм пневмококковой инфекции в предрегистрационных исследованиях была оценка иммунных ответов на 7 серотипов, являющихся общими у Синфлорикс и другой пневмококковой конъюгатной вакцины, протективная эффективность которой была установлена ранее (т.е. 7-валентная вакцина Превенар), согласно рекомендациям ВОЗ. Кроме того, измерялись иммунные ответы на 3 дополнительных серотипа, включенных в вакцину Синфлорикс.

В исследовании, где проводилось непосредственное сравнение с 7-валентной вакциной Превенар, по всем серотипам, за исключением 6В и 23F, было показано, что иммунный ответ на вакцину Синфлорикс (измеренный при помощи иммуноферментного анализа (ИФА)) был, по крайней мере, не менее выраженным (верхний предел 96,5% доверительного интервала для различий между группами составляет $>10\%$) (Табл. 6). По серотипам 6В и 23F, соответственно, у 65,9% и 81,4% детей, вакцинированных через 2, 3 и 4 месяца, был достигнут пороговый

уровень антител (т.е. 0,20 мкг/мл) через месяц после третьей дозы Синфлорикс, в то время как после 3 доз 7-валентной вакцины Превенар эти показатели составляли 79,0% и 94,1%, соответственно. Клиническая значимость этих различий не ясна, так как Синфлорикс оказался эффективным против ИПИ, вызванной серотипом 6В в двойном слепом, кластер-рандомизированном клиническом исследовании (см. Таблицу 1).

Процент вакцинированных лиц, у которых достигались пороговые уровни антител по 3 дополнительным серотипам, включенным в вакцину Синфлорикс (1, 5 и 7F) составил, соответственно, 97,3%, 99,0% и 99,5%, иммунный ответ был, по крайней мере, столь же выраженными, как и совокупный ответ на 7-валентную вакцину Превенар по 7 общим серотипам (95,8%).

Таблица 6: Сравнительный анализ между 7-валентной вакциной Превенар и Синфлорикс у процента вакцинированных с концентрациями антител >0,20 мкг/мл через месяц после введения дозы 3

| Антитело | Синфлорикс | | 7-валентная вакцина Превенар | | Разница в % $\geq 0,20$ мкг/мл (7-валентная вакцина Превенар минус Синфлорикс) | | |
|----------|------------|------|------------------------------|------|--|---------|-------|
| | N | % | N | % | % | 96,5%CI | |
| Anti-4 | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

Среднее геометрическое концентраций вторичных антител (СГК), вырабатываемых вакциной Синфлорикс против семи общих серотипов, было ниже, чем среднее геометрическое концентраций вторичных антител (СГК), вырабатываемых 7-валентной вакциной Превенар. Перед бустерной вакцинацией (через 8-12 месяцев после последней первичной дозы) СГК в целом были аналогичны для обеих вакцин. После бустерной дозы среднее геометрическое концентраций вторичных антител, вырабатываемых вакциной Синфлорикс, было ниже для большинства общих серотипов, входящих в состав 7-валентной вакцины Превенар.

В том же исследовании было показано, что вакцина Синфлорикс приводит к выработке функциональных антител против всех использованных в вакцине серотипов. По каждому из 7 общих серотипов, у 87,7% – 100% вакцинированных Синфлорикс и 92,1% – 100% вакцинированных 7-валентной вакциной Превенар достигался титр ≥ 8 при опсонофагоцитарном анализе (ОФГ) через месяц после третьей дозы. Разница между обеими вакцинами у процента вакцинированных с титрами ОФГ ≥ 8 составляла <5% для всех общих серотипов, включая 6В и 23F. После первичной вакцинации и после бустерной вакцинации, среднее геометрическое ОФГ титров антител (СГТ), вырабатываемых вакциной Синфлорикс, было ниже, чем среднее геометрическое ОФГ титров антител (СГТ), вырабатываемых 7-валентной вакциной Превенар, для всех семи общих серотипов, за исключением серотипа 19F.

Титр ≥ 8 при ОФГ по серотипам 1, 5 и 7F достигался у 65,7%, 90,9% и 99,6% получивших вакцину Синфлорикс лиц после первичного курса вакцинации и 91,0%, 96,3% и 100% после бустерной дозы. Ответ ОФГ на серотипы 1 и 5 был ниже, чем ответ на другие серотипы. О влиянии этих значений на защитную эффективность ничего не известно. Ответ на серотип 7F находился в том же диапазоне, что и для семи общих серотипов, входящих в состав обеих вакцин.

Было также показано, что вакцина Синфлорикс вызывает иммунный ответ в отношении близкородственного серотипа 19А, при этом 48,8% (95% ДИ: 42,9; 54,7) вакцинированных достигают титра ≥ 8 при ОФГ после введения бустерной дозы.

Введение четвертой (бустерной) дозы на втором году жизни приводило к развитию анамнестического ответа со стороны антител, измеренного при помощи ИФА и ОФГ, ко всем серотипам, включенным в вакцину, и близкородственному серотипу 19А, что говорит об индукции иммунной памяти после состоящего из 3 доз первичного курса.

Дополнительные данные по иммуногенности

Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев

Трехдозовая схема первичной иммунизации

Иммуногенность вакцины Синфлорикс после 3 доз первичной вакцинации (6941 пациентов) была изучена в клинических исследованиях с использованием различных схем (в том числе в возрасте 6–10–14 недель, 2–3–4, 3–4–5 или 2–4–6 месяцев) и после введения четвертой (бустерной) дозы (5645 пациентов) по крайней мере через 6 месяцев после последней дозы в ходе первичной вакцинации, начиная с 9 месяца жизни. В общем, сопоставимые ответы на вакцину были получены для различных схем вакцинации, хотя немного более высокие иммунные ответы были отмечены для схемы вакцинации 2–4–6 месяцев.

В клиническом исследовании, где детям проводилась вакцинация в возрасте 6, 10, 14 недель, процент получивших вакцину Синфлорикс, у которых концентрация антител составила $\geq 0,20$ мкг/мл, а титр ОФГ составил ≥ 8 , по общим 7 серотипам находился в пределах разброса соответствующих показателей у получивших вакцину Превенар. По всем серотипам, за исключением 19F (где процент был выше в группе, получавшей Синфлорикс), разница в процентах вакцинированных с титрами ОФГ ≥ 8 была менее 5%.

Двухдозовая схема первичной иммунизации

В клинических исследованиях была изучена иммуногенность вакцины Синфлорикс после двухдозового курса первичной вакцинации у детей (470 пациентов) с использованием различных схем (включая схемы 6-14 недель, 2-4 месяца и 3-5 месяцев) и после третьей (бустерной) дозы (470 пациентов), которая вводилась по меньшей мере через 6 месяцев после последней дозы в ходе первичной вакцинации, начиная с 9 месяца жизни.

В клиническом исследовании изучалась иммуногенность вакцины Синфлорикс после двухдозового или трехдозового курса первичной вакцинации в четырех странах Европы. Хотя не было обнаружено значительных различий между двумя группами в процентах вакцинированных с концентрациями антител не ниже 0,2 мкг/мл (ИФА), для серотипов 6В и 23F процент вакцинированных был ниже, чем для других вакцинных серотипов (Таблица 7 и Таблица 8). Процент вакцинированных с титрами опсоно-фагоцитарной реакции не менее 8 для серотипов 6В, 18С и 23F был ниже у вакцинированных, получивших двухдозовый первичный курс иммунизации, по сравнению с вакцинированными, получившими трехдозовый первичный курс иммунизации (74,4%, 82,8%, 86,3% соответственно для схемы двухдозовой вакцинации и 88,9%, 96,2%, 97,7% соответственно для схемы трехдозовой вакцинации). В целом, сохранение иммунного ответа бустерной вакцинации в возрасте 11 месяцев было ниже у вакцинированных, получивших двухдозовый первичный курс иммунизации. При обеих схемах ответ на бустерную дозу, указывающий на эффект первичной иммунизации, был обнаружен для каждого вакцинного серотипа (Таблица 7 и Таблица 8). После бустерной дозы в группе, получившей двухдозовый первичный курс, был обнаружен более низкий процент вакцинированных с титрами опсоно-фагоцитарной реакции для серотипа 5 и (87,2% против 97,5% у вакцинированных, получивших трехдозовый первичный курс иммунизации) и для серотипа 6В (81,1% против 90,3%), все остальные ответы были сопоставимы.

Таблица 7: Процент вакцинированных, получивших двухдозовый первичный курс иммунизации, с концентрациями антител $\geq 0,20$ мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после бустерной вакцинации

| Антитело | $\geq 0,20$ мкг/мл (ИФА) | | | | | |
|----------|----------------------------|----------------------------|------|----------------------------|----------------------------|------|
| | После первичной вакцинации | | | После бустерной вакцинации | | |
| | % | 95% доверительный интервал | | % | 95% доверительный интервал | |
| Anti-1 | 97,4 | 93,4 | 99,3 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-4 | 98,0 | 94,4 | 99,6 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-5 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,6 | 100 |
| Anti-6B | 55,7 | 47,3 | 63,8 | 88,5 | 82,4 | 93,0 |
| Anti-7F | 96,7 | 92,5 | 98,9 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-9V | 93,4 | 88,2 | 96,8 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-14 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 99,4 | 96,5 | 100 |
| Anti-18C | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 | 97,7 | 100 |
| Anti-19F | 92,8 | 87,4 | 96,3 | 96,2 | 91,8 | 98,6 |
| Anti-23F | 69,3 | 61,3 | 76,5 | 96,1 | 91,7 | 98,6 |

Таблица 8: Процент вакцинированных, получивших трехдозовый первичный курс иммунизации, с концентрациями антител $\geq 0,20$ мкг/мл через месяц после первичной вакцинации и через месяц после бустерной вакцинации

| Антитело | $\geq 0,20$ мкг/мл (ИФА) | | | | | |
|----------|----------------------------|----------------------------|------|----------------------------|----------------------------|------|
| | После первичной вакцинации | | | После бустерной вакцинации | | |
| | % | 95% доверительный интервал | | % | 95% доверительный интервал | |
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

Что касается близкородственного серотипа 19A, после проведения первичного курса вакцинации и введения бустерной дозы по ИФА были получены сходные СГК при двухдозовом первичном курсе [0,14 мкг/мл (95% ДИ: 0,12;0,17) и 0,73 мкг/мл (95% ДИ: 0,58;0,92)] и трехдозовом курсе [0,19 мкг/мл (95% ДИ: 0,16;0,24) и 0,87 мкг/мл (95% ДИ: 0,69;1,11)]. Доля пациентов с титрами ОФГ ≥ 8 и СГК после проведения первичного курса и введения бустерной дозы была ниже при двухдозовом первичном курсе по сравнению с трехдозовым. В обеих схемах ответ на бустерную дозу указывал на иммунологическое примирение.

Клиническое значение сниженных иммунных ответов на первичную вакцинацию и бустерную дозу, отмеченные после двухдозовой первичной вакцинации, неизвестно.

В ЮАР было проведено клиническое исследование, в котором оценивалась иммуногенность вакцины Синфлорикс при проведении трехдозовой (в возрасте 6-10-14 недель) или двухдозовой (6-14 недель) первичной вакцинации с последующим введением бустерной дозы в возрасте 9-10 месяцев. После первичной вакцинации для различных серотипов вакцины доля пациентов, достигших порога антител и с титром ОФГ ≥ 8 , была сопоставима при сравнении двухдозового и трехдозового курсов, за исключением серотипа 14, для которого был показан более низкий уровень ОФГ. СГК антител и ОФГ СГТ для большинства серотипов вакцины были ниже после применения двухдозового курса.

Для серотипа 19А с перекрестной реактивностью после первичной вакцинации в обеих группах доля пациентов, достигших пороговых значений антител и титра ОФГ ≥ 8 и сопоставимых СГК антител и ОФГ СГТ, была сходной. В целом сохранение иммунного ответа перед введением бустерной дозы было ниже при применении двухдозового курса по сравнению с трехдозовым курсом первичной вакцинации для большинства серотипов вакцины и было сопоставимо с серотипом 19А.

Бустерная доза для применения в возрасте 9-10 месяцев

В исследовании, проводившемся в ЮАР, бустерная доза, которая применялась в возрасте 9-10 месяцев, индуцировала повышение СГК антител и ОФГ СГТ для каждого серотипа вакцины и серотипа 19А в группах двухдозового и трехдозового курса, что указывает на иммунологическое примирование.

Применение бустерной дозы в возрасте 9-12 и 15-18 месяцев

Результаты клинического исследования, проводившегося в Индии для оценки применения бустерной дозы в возрасте 9-12 или 15-18 месяцев у 66 детей и 71 ребенка, соответственно, после первичной вакцинации в возрасте 6, 10 и 14 недель, не указывали на различие между группами в отношении СГК антител. В отношении большей части серотипов вакцин и серотипа 19А отмечалось повышение ОФГ СГТ в группе, где бустерная доза применялась в возрасте 15-18 месяцев. Однако клиническое значение данного наблюдения неизвестно.

Иммунологическая память

В периоде последующего наблюдения европейского исследования двухдозовых и трехдозовых первичных курсов вакцинации было продемонстрировано сохранение антител к возрасту 36–46 месяцев у вакцинированных, получивших двухдозовый первичный курс иммунизации, после которой следовала бустерная доза, из которых по крайней мере 83,7% вакцинированных оставались серопозитивными в отношении серотипов вакцины и близкородственного серотипа 19А. У вакцинированных, получивших трехдозовый первичный курс иммунизации, после которой следовала бустерная доза по крайней мере 96,5% вакцинированных оставались серопозитивными в отношении серотипов вакцины и 86,4% — в отношении серотипа 19А. После введения однократной дозы вакцины Синфлорикс на 4-м году жизни в качестве разрешающей дозы увеличение СГК антител по ИФА и ОФГ, при измерении, проводимом до поствакцинального периода, результаты были сходны в двухдозовом и трехдозовом курсах. Эти результаты указывают на наличие иммунологической памяти на все серотипы вакцины у лиц, получивших первичную вакцинацию, а также на близкородственный генотип 19А.

Невакцинированные дети первого года жизни и дети в возрасте от 7 месяцев

Иммунные ответы, связанные с применением вакцины Синфлорикс у ранее не вакцинированных детей от 7 месяцев были оценены в трех клинических исследованиях.

В первом клиническом исследовании проводилась оценка иммунного ответа на вакцинные серотипы и близкородственный серотип 19А у детей в возрасте 7-11 месяцев, 12-23 месяцев и 2-5 лет.

- Дети в возрасте 7-11 месяцев получили 2 первичные дозы, после которых следовала бустерная доза на втором году жизни. Иммунные ответы после бустерной дозы вакцины в этой возрастной группе, в целом, были аналогичны ответам, полученным после бустерной дозы, у детей, получивших трехдозовый первичный курс иммунизации в течение первого полугодия жизни.
- У детей в возрасте 12-23 месяцев иммунные ответы, полученные после двух доз вакцины, были сопоставимы с ответами, полученным после трех доз у детей в возрасте до 6 месяцев, за исключением вакцинных серотипов 18С и 19F, а также серотипа 19А, для которых ответы были выше у детей в возрасте 12-23 месяцев.
- У детей в возрасте 2-5 лет, получивших 1 дозу вакцины, СГК антител ИФА для 6 серотипов вакцины, также как и для серотипа 19А, были сходны с СГК, полученные

после применения схемы трехдозового курса первичной иммунизации у детей в возрасте до 6 месяцев, в то время как для 4 серотипов вакцины (1,5, 14 и 23F) они были ниже. СГТ были подобны или выше после однократной дозы, чем после применения схемы трехдозового курса первичной иммунизации у детей в возрасте до 6 месяцев, за исключением серотипа 5.

Во втором клиническом исследовании однократная доза вакцины, введенная детям в возрасте 12-20 месяцев через четыре месяца после двух доз туровой вакцинации, привела к значительному росту СГК и СГТ антител ИФА (при сравнении ответов, полученных до и после введения завершающей дозы), что указывает на то, что две дозы туровой вакцинации обеспечивают адекватную первичную иммунизацию.

В третьем клиническом исследовании было показано, что введение 2 доз с 2-месячным интервалом, начиная с 36-46 месячного возраста, привело к росту СГК и СГТ антител ИФА, по сравнению с показателями, полученными через месяц после применения схемы трехдозового курса первичной иммунизации, для каждого серотипа вакцины и близкородственного серотипа 19А. Доля вакцинированных с концентрацией антител ИФА $\geq 0,20$ мкг/мл или ОФГ титрами ≥ 8 для каждого серотипа вакцины была сопоставима или выше в группе туровой вакцинации, чем среди детей, получивших трехдозовый первичный курс иммунизации.

Долгосрочное сохранение антител не было исследовано после проведения первичного курса иммунизации, после которого следовала бустерная доза, или после двухдозового первичного курса иммунизации у детей старше 6 месяцев.

В клиническом исследовании было показано, что вакцину Синфлорикс можно безопасно вводить в качестве бустерной дозы на втором году жизни детям, которые получили 3 первичные дозы 7-валентной вакцины Превенар. Данное исследование показало, что иммунные ответы на 7 общих серотипов были сопоставимы с ответами, полученными после введения бустерной дозы 7-валентной вакцины Превенар. Однако дети, получившие 7-валентную вакцину Превенар в рамках первичного курса иммунизации, не получают первичного курса иммунизации против дополнительных серотипов, содержащихся в вакцине Синфлорикс (1, 5, 7F). Поэтому невозможно предсказать степень и продолжительность защиты от инвазивных пневмококковых инфекций и среднего отита, вызываемого этими тремя серотипами, у детей данной возрастной группы после введения однократной дозы Синфлорикс.

Данные об иммуногенности у недоношенных новорожденных

Иммуногенность вакцины Синфлорикс у глубоко недоношенных новорожденных (27-30 недель) (N=42), у недоношенных (31-36 недель) (N=82) и у доношенных новорожденных (более 36 недель) (N=132) исследовали после трехдозового курса первичной вакцинации на 2-м, 4-м и 6-м месяцах жизни. Иммуногенность после четвертой (бустерной) дозы в возрасте 15 – 18 месяцев оценивали у 44 новорожденных с сильной или средней степенью недоношенности, 69 с легкой степенью недоношенности и 127 доношенных новорожденных.

Через один месяц после первичной вакцинации (то есть после третьей дозы) для каждого вакцинного серотипа не менее 92,7% вакцинированных достигали концентрации антител не менее 0,20 мкг/мл (ИФА) и не менее 81,7% достигали титров ОФА не менее 8, кроме серотипа 1 (по крайней мере, 58,8% с ОФГ титрами ≥ 8). Сходные средние геометрические концентрации (СГК) антител и средние геометрические титры (СГТ) ОФА были обнаружены у всех новорожденных, кроме более низких уровней СГК антител против серотипов 4, 5, 9V и близкородственного серотипа 19А при сильной и средней степени недоношенности и серотипа 9V при недоношенных, а также более низкого СГТ ОФА серотипа 5 при сильной и средней степени недоношенности. Клиническое значение этих различий неизвестно.

Через один месяц после бустерной дозы при помощи ИФА обнаружены повышения СГК антител и СГТ ОФА всех вакцинных серотипов и близкородственного серотипа 19А, что указывает на иммунологическую память. Сходные ГМК антител и ГМТ ОФА были обнаружены у всех новорожденных, кроме более низкого ГМТ ОФА серотипа 5 при сильной степени недоношенности. В целом, для каждого вакцинного серотипа, по крайней мере, у 97,6% вакцинированных концентрации антител ИФА были $\geq 0,20$ мкг/мл, и, по крайней мере, у 91,9% ОФГ титры были ≥ 8 .

Иммуногенность в особых группах

ВИЧ-позитивные (ВИЧ+/+) грудные дети и ВИЧ-негативные грудные дети, рожденные от ВИЧ-позитивных матерей (ВИЧ +/-)

В клиническом исследовании, проводившемся в ЮАР, иммуногенность вакцины Синфлорикс, которая применялась в виде трехдозового курса первичной иммунизации (в возрасте 6, 10 и 14 недель) с последующим введением бустерной дозы (в возрасте 9 или 10 месяцев), оценивалась у 70 ВИЧ-позитивных (ВИЧ +/+), 91 ВИЧ-негативных грудных детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей (ВИЧ +/-) и 93 ВИЧ-негативных грудных детей, рожденных от ВИЧ-негативных матерей (ВИЧ -/-). Включались только грудные дети ВИЧ +/+ со степенью 1 (бессимптомное течение) или 2 (легкие симптомы) по классификации ВОЗ.

Для большинства серотипов вакцины сравнения между ВИЧ +/+ и ВИЧ +/- или ВИЧ +/- и ВИЧ -/- группами не выявили различий по иммунному ответу после первичной иммунизации, за исключением того, что отмечалась тенденция к снижению доли пациентов, достигших титров ОФГ ≥ 8 и более низких титров ОФГ СГТ в группе ВИЧ +/+. Клиническая значимость этого более низкого пост-первичного ответа по ОФГ неясна. Что касается серотипа 19А, обладающего перекрестной реактивностью, результаты не выявили различий по СГК по методу ИФА и ОФГ СГТ между группами.

Бустерная доза вакцины Синфлорикс у ВИЧ +/+ и ВИЧ +/- детей индуцировала четкое повышение уровня антител СГК по методу ИФА и ОФГ СГТ для каждого серотипа вакцины и серотипа 19А, что указывало на иммунологическое примирование. Для большинства серотипов вакцин и серотипа 19А сравнения между группами не показали никаких различий после введения бустера для антител СГК по методу ИФА и ОФГ СГТ между группами ВИЧ+/+ и ВИЧ-/- или группами ВИЧ +/- и ВИЧ -/-.

Результаты в отношении протеина D указывают на сопоставимые иммунные ответы после первичной и бустерной иммунизаций между группами.

В каждой группе было показано сохранение иммунного ответа в возрасте 24-27 месяцев, т.е. до 15 месяцев после бустерной иммунизации.

Дети с серповидноклеточной анемией.

В клиническом исследовании в Буркина-Фасо оценивалась иммуногенность вакцины Синфлорикс у 146 детей с СКА (с гемоглобином SS, гемоглобином SC и β -талассемией) в сравнении со 143 детьми сходного возраста без СКА. Среди пациентов с СКА у 48 детей младше 6 месяцев проводилась первичная иммунизация в возрасте 8, 12 и 16 недель, с последующим введением бустерной дозы в возрасте 9-10 месяцев, у 50 детей в возрасте 7-11 месяцев и у 48 детей в возрасте 12-23 месяцев была выполнена туровая иммунизация в соответствии с возрастом. По-видимому, на выраженность иммунного ответа на введение вакцины Синфлорикс для каждого из серотипов вакцины и серотипа 19А, а также для протеина D, не оказывало влияние наличие серповидноклеточной анемии.

Дети с дисфункцией селезенки

Иммуногенность и безопасность вакцины Синфлорикс оценивались на ограниченном количестве пациент, прошедших и не прошедших первичную вакцинацию, с врожденной или приобретенной асплинией, дисфункция селезенки или недостаточностью комплемента: 6 пациент в возрасте 2-5 лет и 40 пациент в возрасте 6-17 лет (вакцина Синфлорикс показана к применению в возрасте до 5 лет). Вакцина Синфлорикс показала свою иммуногенность, также данное исследование не выявило новых проблем с безопасностью.

Иммуногенность вакцины Синфлорикс, содержащей консервант 2-феноксиэтанол (2-ФЭ)

Оценивалась иммуногенность вакцины Синфлорикс, содержащей консервант 2-ФЭ (в упаковке на 4 дозы), у здоровых детей в возрасте 6, 10 и 18 недель по сравнению с вакциной Синфлорикс без добавления консерванта (каждая группа включала 160 пациентов).

Для сравнения иммунного ответа использовались критерии не меньшей эффективности применительно к соотношению СГК антител (СГК в группе пациентов, получивших иммунизацию вакциной Синфлорикс, не содержащей 2-ФЭ, по сравнению с СГК в группе пациентов, получивших иммунизацию вакциной Синфлорикс, содержащей 2-ФЭ) для каждого из 10 серотипов вакцины и для серотипа 19А с перекрестной реактивностью.

Была показана не меньшая эффективность, поскольку верхний предел 95% двустороннего доверительного интервала для соотношений СГК антител составил менее 2 для каждого из 10 серотипов вакцины и для серотипа 19А. Кроме того, показатели ОФГ СГТ находились в одинаковых пределах в обеих группах.

Доклинические данные по безопасности

Исследования с 11-валентной вакциной Синфлорикс не выявили особой опасности для человека по результатам традиционных исследований по безопасности, по результатам однократного и повторного исследования токсичности дозы.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Несовместимость

Принимая во внимание отсутствие исследований для определения совместимости, данное лекарственное средство не следует смешивать с какими-либо другими.

Срок хранения

Срок годности указывается на этикетке и упаковке.

Особые указания по хранению

Хранить в холодильнике (2°C – 8°C).
Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке, для защиты от воздействия света.

Многодозовый флакон

С условиями хранения после первого открытия флакона вы можете ознакомиться в разделе «Особые меры предосторожности при утилизации».

Описание и содержимое упаковки

Синфлорикс поставляется в виде:

- Флаконов (из стекла типа I), рассчитанных на 1 дозу (0,5 мл) с крышкой (из бутилкаучука). В упаковках содержится 1, 10 или 100 флаконов.
- Флаконов (из стекла типа I), рассчитанных на 2 дозы (1 мл), с крышкой (из бутилкаучука) в упаковке содержится 100 флаконов.
- Флаконов (из стекла типа I), рассчитанных на 4 дозы (2 мл), с крышкой (из бутилкаучука) в упаковке содержится 10 или 100 флаконов.

Особые меры предосторожности при утилизации

Синфлорикс представляет собой мутную белую взвесь. При хранении флакона может отмечаться тонкослойный белый осадок с прозрачным бесцветным надосадочным слоем. Это не является признаком ухудшения качества продукта.

До введения необходимо визуально изучить содержимое флакона на предмет наличия любых инородных примесей и/или изменения внешнего вида, как до, так и после встряхивания. При наличии инородных примесей или изменения внешнего вида вакцину следует удалить в отходы.

Перед употреблением необходимо, чтобы вакцина достигла комнатной температуры.

Перед употреблением вакцину следует тщательно встряхнуть.

После первого открытия многодозового флакона

Флакон на 2 дозы

Рекомендуется использовать препарат непосредственно после первого открытия флакона на 2 дозы.

Если препарат не используется полностью за один сеанс, то остаток вакцины следует хранить в защищенном от солнечного света месте при температуре от 2 до 8°C.

Рекомендуется уничтожить флакон на 2 дозы по завершении сеанса вакцинации или через 6 часов после первого открытия, в зависимости от того, что наступит раньше.

Флакон на 4 дозы

После открытия многодозовый флакон следует хранить в холодильнике (при температуре от 2 до 8°C.)

Флакон Синфлорикс, рассчитанный на 4 дозы, после частичного израсходования вакцины в ходе иммунизации можно использовать для последующих иммунизаций на протяжении не более 28 дней при условии, что соблюдены все приведенные ниже условия (в соответствии с политикой ВОЗ «Использование открытых многодозовых флаконов с вакциной при проведении иммунизации», WHO/V&B/00.09):

- не истек срок годности вакцины;
- вакцины хранятся в соответствии с требованиями холодовой цепи;
- горлышко флакона с вакциной не было погружено в воду;
- все дозы были взяты из флакона с соблюдением правил асептики;
- не изменился цвет индикатора для флаконов с вакциной.

При работе с флаконом, рассчитанном на несколько доз, каждую дозу 0,5 мл следует набирать при помощи стерильной иглы и шприца. Как и при применении других вакцин, дозу вакцины необходимо набирать с соблюдением требований асептики и необходимых мер предосторожности во избежание контаминации содержимого.

Весь неиспользованный продукт или расходные материалы следует удалять в отходы согласно местным требованиям.

Монитор состояния флакона с вакциной (представлена VVM представлена в конце вкладыша)

Монитор состояния флакона с вакциной (Vaccine Vial Monitor, VVM) используется во всех партиях Синфлорикс поставляемых компанией GlaxoSmithKline Biologicals, и расположен либо на этикетке, либо на колпачке флакона. VVM представляет собой цветную точку, расположенную на этикетке рассчитанного на 1 дозу флакона (0,5 мл) и 4 дозы (2 мл) или на колпачке рассчитанного на 2 дозы флакона (1 мл) с вакциной. Эта чувствительная к температуре метка позволяет оценить совокупное воздействие тепла на флакон. Она предупреждает конечного пользователя о высокой вероятности деградации вакцины (до степени, превышающей допустимую) вследствие воздействия тепла.

Интерпретация показаний VVM достаточно проста. Обратите внимание на внутренний квадрат в центре. Его цвет будет прогрессивно меняться. Вакцину можно использовать, если цвет этого квадрата светлее, чем цвет наружного круга. Если же цвет внутреннего квадрата в центре окажется одинаковым с цветом наружного круга или темнее его, флакон следует удалить в отходы.

Соблюдение указанных выше условий хранения, (в особенности соблюдение условия «холодовой цепи») является критически важным. Если вакцина Синфлорикс хранилась не в соответствии с указанными условиями хранения, компания GlaxoSmithKline Biologicals не будет брать на себя ответственность за возможные последствия.



За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь к производителю.

Превенар это товарный знак, принадлежащий Pfizer. Синфлорикс это товарный знак, принадлежащий группе компаний GSK или используемый ею на основании лицензии.

WHO Product Information

Version number: GDS017/WHO Product Information 15 / Date of issue: 22/07/2020

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00