

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas

¹ adsorbuoto ant aliuminio fosfato 0,5 miligramo Al³⁺

² konjuguoto su nešančiuoju D baltymu (išskirtu iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*)
9-16 mikrogramų

³ konjuguoto su stabligės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų

⁴ konjuguoto su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija (injekcija)
Vakcina yra tiršta balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aktyvi nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikių ir vaikų imunizacija nuo invazinių ligų, pneumonijos ir ūminio vidurinio otito, kuriuos sukelia *Streptococcus pneumoniae*. Informaciją apie tai, nuo kokių būtent pneumokokų serotipų apsaugo vakcina, žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Synflorix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas, atsižvelgiant į pneumokokų sukeltų ligų įtaką skirtingų amžiaus grupių pacientams ir epidemiologijos kintamumą skirtingose geografinėse vietovėse.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Synflorix imunizacijos planas turi būti pagrįstas oficialiomis rekomendacijomis.

Kūdikiai (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių)

Trijų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Rekomenduojamą imunizacijos kursą optimaliai apsaugai pasiekti sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Kūdikių pirminės vakcinacijos kursą sudaro trys dozės: pirmoji dozė paprastai skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Pirmąją dozę galima skirti anksčiausiai nuo šeštos gyvenimo savaitės. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės, geriausia 12-15 gyvenimo mėnesiais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Priešingai, kai Synflorix skiriamas pagal įprastą kūdikių imunizavimo programą, galima skirti trijų dozių (kiekviena po 0,5 ml) kursą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2-o gyvenimo mėnesio, antrąją 2 mėnesiais vėliau. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 5.1 skyrių).

Neišnešioti kūdikiai (gimę 27-36 nėštumo savaičių laikotarpiu)

Rekomenduojamą imunizacijos kursą prieš laiką po 27 nėštumo savaitės gimusiems kūdikiams sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Pirminį kursą kūdikiams sudaro trys dozės: pirmoji dozė skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

≥ 7 mėnesių amžiaus nevakcinuoti kūdikiai ir vaikai

- 7-11 mėnesių kūdikiai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 1 mėnesį sušvirkšti dvi pirmines dozes po 0,5 ml. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais ne greičiau kaip praėjus 2 mėnesiams po vėliausios pirminės dozės.
- 12 mėnesių - 5 metų vaikai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 2 mėnesius sušvirkšti dvi dozes po 0,5 ml.

Asmenims, kuriems buvo sušvirkšta pirmoji Synflorix dozė, rekomenduojama užbaigti visą vakcinacijos kursą Synflorix.

Vaikų populiacija

Synflorix saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 5 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

Vakciną reikia suleisti į raumenis. Kūdikiams vakciną geriausia suleisti į priekinę šoninę šlaunies raumens dalį, o mažiems vaikams į žasto deltinį raumenį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba bet kuriam nešančiajam baltymui.

Synflorix, kaip ir kitų vakcinų, vartojimą reikia atidėti asmenims, kurie serga ūmine, sunkia, karščiavimu pasireiškiančia liga. Vis dėlto lengvos infekcijos, pavyzdžiui, peršalimo atveju vakcinacijos atidėti nereikia.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir švirksčiant visas vakcinas, visada turi būti lengvai prieinami tinkamos gydymo priemonės ir stebėjimas, jeigu po vakcinacijos pavartojimo pasireikštų reta anafilaksinė reakcija.

Pirminės imunizacijos kurso metu reikia numatyti apnėjos riziką pernelyg anksti gimusiems (gimusiems ≤ 28 nėštumo savaitių) kūdikiams, ypač tiems, kurių buvo nesubrendę kvėpavimo takai, ir būtinybę 48-72 val. stebėti kvėpavimo funkciją. Šios grupės kūdikių vakcinacija labai naudinga, todėl jos negalima atsisakyti ar atidėlioti.

Synflorix jokiu būdu negalima švirksėti į kraujagyslę ar į odą. Duomenų apie Synflorix vartojimą po oda nėra.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus apalpimas (sinkopė), kaip psichogeninis atsakas į injekciją adata, gali pasireikšti po arba netgi prieš bet kokį skiepimą. Svarbu atlikti procedūras tinkamai, kad būtų išvengta sužalojimų nualpus.

Kaip ir švirksčiant kitas į raumenis vartojamas vakcinas, Synflorix reikia atsargiai vartoti asmenims, kuriems pasireiškia trombocitopenija, ar sergantiesiems kitokiais kraujo krešėjimo sutrikimais, nes vakciną sušvirksčius į raumenį, tokiems asmenims gali pasireikšti kraujavimas.

Be to, reikia laikytis oficialių imunizacijos nuo difterijos, stabligės ir b tipo *Haemophilus influenzae* rekomendacijų.

Duomenų apie tai, ar Synflorix gali apsaugoti nuo pneumokokų serotipų, kurių nėra vakcinoje, arba netipuojamo *Haemophilus influenzae*, nepakanka. Synflorix negali apsaugoti nuo kitų mikroorganizmų.

Synflorix, kaip ir bet kuri kita vakcina, ne visus skiepytus asmenis gali apsaugoti nuo pneumokokų sukeltos invazinės pneumokokinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltos vakcinoje esančių serotipų. Be to, vidurinį otitą ir pneumoniją sukelia daugybė mikroorganizmų, kitokių nei *Streptococcus pneumoniae* serotipai, esančių vakcinose sudėtyje, dėl to manoma, kad vakcinose bendroji apsauga nuo šių ligų yra ribota ir žymiai mažesnė už apsaugą nuo vakcinose sudėtyje esančių serotipų sukeltos invazinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Synflorix, pasireiškė imuninis atsakas į visus dešimt vakcinose sudėtyje esančius serotipus, bet atsako į įvairius serotipus dydis buvo skirtingas. Funkcinis imuninis atsakas į 1 ir 5 serotipus buvo silpnesnis nei atsakas į visus kitus vakcinose sudėtyje esančius serotipus. Ar dėl silpnesnio funkcinio imuninio atsako į 1 ir 5 serotipus bus mažiau veiksminga apsauga nuo invazinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltų šių serotipų, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Synflorix numatyta skiepyti kūdikius ir vaikus nuo 6 savaičių iki 5 metų. Vaikus reikia skiepyti pagal amžių, kuris yra pradėjus vakcinacijos kursą, atitinkantį Synflorix vakcinacijos planą (žr. 4.2 skyrių). Saugumo ir imunogeniškinimo duomenų apie vyresnius kaip 5 metų vaikus iki šiol nėra.

Vaikų, kurių imuninis atsakas yra sutrikęs dėl gydymo imunosupresantais, genetinio defekto, ŽIV infekcijos ar kitų priežasčių, antikūnų atsakas į vakcinaciją gali būti silpnesnis.

Synflorix vartojimo vaikams, kuriems yra padidėjusi pneumokokinių infekcijų rizika (pvz., sergantiems pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, įgimtu ar įgytu blužnies funkcijos sutrikimu, užsikrėtusiems ŽIV, turintiems piktybinių navikų, kuriems pasireiškia nefrozinis sindromas), saugumo ir imunogeniškinimo duomenų šiuo metu nėra. Didelės rizikos grupių pacientų skiepimas turi būti apsvaistytas individualiai (žr. 4.2 skyrių).

Jaunesnius kaip 2 metų vaikus reikia skiepyti pagal tinkamą pagal amžių vakcinacijos Synflorix planą (žr. 4.2 skyrių). Konjuguotos pneumokokinės vakcinose vartojimas nepakeičia 2 metų ir vyresnių vaikų skiepimo 23-valentėmis pneumokokinėmis polisacharidinėmis vakcinomis, kai yra būklių, kurios

kelia didesnę invazinės ligos dėl *Streptococcus pneumoniae* riziką (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, nėra blužnies, ŽIV infekcija, lėtinės ligos arba yra užslopinta paciento imuninė sistema). Jeigu rekomenduojama, vaikus, kuriems yra rizika ir kurie yra 24 mėnesių amžiaus ar vyresni, o pirminės vakcinacijos metu jau buvo paskiepyti Synflorix, reikia paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną galima švirkšti ne anksčiau, kaip praėjus 8 savaitėms po vakcinacijos pneumokokine polisacharidine konjuguota vakcina (Synflorix). Duomenų, kurie rodytų, kad anksčiau Synflorix paskiepytiems vaikams pavartojus pneumokokinės polisacharidinės vakcinės atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną ar pneumokokinę konjuguotą vakciną būtų silpnesnis, negauta.

Prieš vakcinaciją arba iš karto po vakcinacijos sušvirkštimo profilaktiškai pavartojus karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų, karščiavimo reakcijos po vakcinacijos gali būti retesnės ir silpnesnės. Vis dėlto duomenys rodo, kad profilaktiškai vartojant paracetamolį, imuninis atsakas į Synflorix gali būti silpnesnis. Klinikinė šio reiškinio reikšmė bei kitų nei paracetamolio karščiavimą mažinančių preparatų įtaka imuniniam atsakui į Synflorix iki šiol neaiški.

Profilaktiškai vartoti karščiavimą mažinančių preparatų rekomenduojama:

- visiems vaikams, kuriems Synflorix vartojamas kartu su ląstelinio kokliušo vakcinomis, nes dažniau pasireiškia febrilinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių);
- vaikams, kuriems pasireiškia priepuolinių sutrikimų arba anksčiau pasireiškė febrilinių priepuolių.

Gydymą karščiavimą mažinančiais preparatais reikia pradėti, laikantis vietinių gydymo rekomendacijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis

Synflorix galima vartoti kartu su bet kuria iš išvardytų monovalentinių ar sudėtinių vakcinų [įskaitant DTPa-HBV-IPV/Hib ir DTPw-HBV/Hib]: vakcina nuo difterijos, stabligės ir neląstelinio kokliušo (DTPa), hepatito B vakcina (HBV), inaktyvuota vakcina nuo poliomiélito (IPV), b tipo *Haemophilus influenzae* vakcina (Hib), vakcina nuo difterijos, stabligės ir ląstelinio kokliušo (DTPw), vakcina nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės (MMR), vakcina nuo vėjaraupių (V), konjuguota C serotipo meningokokų vakcina (CRM₁₉₇ ir TT konjugatai), konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatai), geriamoji vakcina nuo poliomiélito (OPV) ir per burną vartojama rotaviruso vakcina. Skirtingas injekcines vakcinas visada reikia švirkšti į skirtingas vietas.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad imuninis atsakas ir saugumo savybės vakcinas vartojant kartu, nepakinta, išskyrus atsaką į inaktyvuotą 2 tipo poliovirusų vakciną, apie kurią tyrimų metu gauti nepastovūs duomenys (serologinė apsauga nuo 78 % iki 100 %). Be to, per antruosius gyvenimo metus atliekant revakcinaciją Synflorix vaikams, kuriems iki tol jau buvo atlikta vakcinacija 3 Synflorix dozėmis, po pavartojimo kartu su konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatais), buvo išmatuotas mažesnis antikūnų prieš vieno serotipo pneumokokus (18C) koncentracijos geometrinis vidurkis (KGV) ir opsonofagocitinio mėginio titro geometrinis vidurkis (OFM TGV). Poveikio vartojant kartu kitų devynių serotipų pneumokokus nebuvo. Nustatytas antikūnų atsako į Hib-TT konjugatą, difterijos ir stabligės antigenus sustiprėjimas. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Vartojimas kartu su sisteminio veikimo imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, galima numatyti, kad pacientams, kurie vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, atsakas į vakciną gali nepasireikšti.

Vartojimas kartu su profilaktiškai skiriamais karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais

Žr. 4.4 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Synflorix nėra skirta suaugusiems. Duomenų apie vakciną vartojimą nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu žmogui nėra, reprodukcijos tyrimų su gyvūnais neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Synflorix saugumo įvertinimas yra pagrįstas duomenimis klinikinių tyrimų, kurių metu atliekant pirminę vakcinaciją, 22 429 sveikiems vaikams ir 137 prieš laiką gimusiems kūdikiams buvo sušvirkštos 63 905 Synflorix dozės. Be to, 19 466 vaikams ir 116 prieš laiką gimusių kūdikių per antruosius gyvenimo metus buvo atlikta revakcinacija Synflorix.

Be to, buvo įvertintas saugumas 435 anksčiau neskiepytiems 2-5 metų vaikams, iš kurių 285 tiriamieji buvo paskiepyti 2 Synflorix dozėmis.

Visų klinikinių tyrimų duomenimis, Synflorix buvo vartojamas kartu su kitomis vaikystėje rekomenduojamomis vakcinomis.

Po pirminės vakcinacijos kūdikiams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo paraudimas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė pavartojus atitinkamai maždaug 41 % ir 55 % visų dozių. Po revakcinacijos dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė atitinkamai maždaug 51 % ir 53 % atvejų. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir neilgalaiškės.

Vartojant kitas pirminio vakcinacijos kurso dozes, nepageidaujamų reakcijų nepadažnėjo ir jos nepasunkėjo.

Lokalus reaktogeniškumas kūdikiams, kurių amžius < 12 mėnesių, ir vaikams, kurių amžius > 12 mėnesių, pirminės vakcinacijos kurso buvo panašus, išskyrus skausmą injekcijos vietoje, kuris dažnėjo, didėjant amžiui: buvo pranešta, kad skausmas pasireiškė daugiau kaip 39 % kūdikių, kurių amžius < 12 mėnesių, ir daugiau kaip 58 % vaikų, kurių amžius buvo > 12 mėnesių.

Reakcijų injekcijos vietoje atsiradimo po revakcinacijos tikimybė yra didesnė > 12 mėnesių kūdikiams ir vaikams, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams pirminio vakcinacijos Synflorix kurso metu.

Apie dilgėlinę buvo dažniau (nedažnai) pranešta po 12-23 mėnesių amžiaus kūdikių pasivejamosios vakcinacijos, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams po pirminės vakcinacijos ir revakcinacijos.

Vaikų, kurie kartu buvo paskiepyti ląstelinio kokliušo vakcina, reaktogeniškumas buvo didesnis. Klinikinio tyrimo metu vaikai buvo skiepyti arba Synflorix (n=603), arba 7-valente Prevenar vakcina (n=203) kartu su vakcina, kurios sudėtyje buvo DTPw. Po pirminės vakcinacijos kurso karščiavimas $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ir $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pasireiškė atitinkamai 86,1 % ir 14,7 % vaikų, skiepytų Synflorix ir 82,9 % ir 11,6 % vaikų, skiepytų 7-valente Prevenar vakcina.

Palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, lokalių ir generalizuotų nepageidaujamų reiškinių dažnis per 4 paras po vakciną dozės sušvirkštimo buvo tokiose pat ribose, kaip ir vartojant 7-valentę Prevenar vakciną.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (visose amžiaus grupėse), kurios galėjo būti susijusios su vakcinacija, išvardytos pagal dažnį.

Dažnio apibūdinimai

Labai dažni: ($\geq 1/10$).

Dažni: (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažni: (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Reti: (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$).

Labai reti ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Klinikinių tyrimų duomenys		
Imuninės sistemos sutrikimai	Reti	Alerginės reakcijos (pvz., alerginis dermatitas, atopinis dermatitas, egzema).
	Labai reti	Angioneurozinė edema.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Apetito išnykimas.
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Izolumas.
	Nedažni	Nenormalus verkimas.
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Mieguistumas.
	Reti	Traukuliai (įskaitant febrilinius traukulius).
Kraujagyslių sutrikimai	Labai reti	Kawasaki (<i>Kawasaki</i>) liga
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams (≤ 28 nėštumo savaičių) (žr. 4.4 skyrių).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Viduriavimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Išbėrimas.
	Reti	Dilgėlinė.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Skausmas, paraudimas, patinimas injekcijos vietoje, karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Dažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, sukietėjimas, karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, hematoma, kraujavimas ir mazgeliai injekcijos vietoje.
<i>Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta papildomai po pirminio revakcinacijos kurso ir (arba) po išlyginamosios vakcinacijos</i>		
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Galvos skausmas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, niežulys, karščiavimas $> 40^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų), karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų), išplitęs galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, tinimas, kartais apimantis šalia esantį sąnarį.
Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką		
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti	Anafilaksija.
Nervų sistemos sutrikimai	Reti	Hipotonijos – susilpnėjusio atsako epizodai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL52

1. Epidemiologiniai duomenys

Pneumokokinės vakcinos sudėtyje esantys 10 serotipų yra pagrindiniai ligas sukeltantys serotipai Europoje, kurie lemia maždaug nuo 56 % iki 90 % invazinių pneumokokų sukeltų ligų (IPL) < 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje skirtingose šalyse skirtingais tiriamaisiais laikotarpiais nuo 3,3 % iki 24,1 % IPL buvo susijusios su 1, 5 ir 7F serotipais.

Įvairių priežasčių sukelta pneumonija yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo vaikystėje priežastis pasaulyje. Remiantis prospektyvinių tyrimų duomenimis apskaičiuota, kad *Streptococcus pneumoniae* sukėlė 30-50 % pneumonijos atvejų.

Ūminis vidurinis otitas (ŪVO) yra dažna liga, kylanti dėl įvairių priežasčių vaikystėje. Bakterijos gali būti susijusios su 60-70 % klinikinių ŪVO atvejų. Bakterinį ŪVO visame pasaulyje dažniausiai sukelia *Streptococcus pneumoniae* ir netipuojamas *Haemophilus influenzae* (NTHi).

2. Idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas

Synflorix idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas buvo įvertinti klinikinių tyrimų metu. Suomijoje atlikto didelio masto III/IV fazės dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (*FinIP*) metu vaikai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į 4 grupes pagal du kūdikių skiepavimo vakcina pirminės vakcinacijos planus [2 dozių (3 ir 5 mėnesių amžiuje) arba 3 dozių (3, 4 ir 5 mėnesių amžiuje), vėliau suleidžiant sustiprinančią vakcinos dozę 11 mėnesių amžiuje] ir jiems buvo suleista arba Synflorix (2/3 klasterių), arba kontrolinės hepatito vakcinos (1/3 klasterių). Išlyginamosiose kohortose vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę buvo 7-11 mėnesių, buvo suleista Synflorix arba kontrolinė hepatito B vakcina pagal skiepavimo 2 dozėmis pirminės vakcinacijos planą, vėliau paskiepijant revakcinacijos doze, ir vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę buvo 12-18 mėnesių, buvo suleistos 2 Synflorix, arba hepatito A kontrolinės vakcinos dozės. Vidutinė stebėjimo trukmė dėl invazinės ligos ir ligoninėje diagnozuotos pneumonijos ambulatoriškai gydomiems pacientams po pirmosios vakcinacijos buvo 24-28 mėnesiai. Papildomame tyrime, atliktame šio tyrimo metu, kūdikiai buvo stebėti iki maždaug 21 mėnesio amžiaus, siekiant įvertinti įtaką sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje ir gydytojo diagnozuoto ŪVO atvejus, apie kuriuos pranešė tėvai.

Argentinoje, Panamoje ir Kolumbijoje atlikto didelio masto III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto klinikinio tyrimo (angl., *Clinical Otitis Media and Pneumonia Study [COMPAS]*) metu 6-16 savaičių sveikiems kūdikiams 2, 4 ir 6 mėnesių amžiuje buvo suleista arba Synflorix, arba kontrolinė hepatito B vakcina ir vėliau, 15-18 mėnesių amžiuje, jie buvo paskiepyti atitinkamai arba Synflorix, arba kontroline hepatito A vakcina.

2.1. Invazinė pneumokokų sukelta liga (įskaitant sepsį, meningitą, bakterijų sukeltą pneumoniją ir bakteremiją)

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo IPL klinikinių tyrimų metu

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas jaunesniū kaip 7 mėnesių kūdikiū (įtraukimo į tyrimą metu) kohortoje

Buvo patvirtintas realusis vakcinos veiksmingumas (RVV) / idealusis vakcinos veiksmingumas (IVV), saugant nuo kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių pneumokokų serotipų sukeltos IPL, suleidus kūdikiams Synflorix pagal 2+1 arba 3+1 planus *FinIP* tyrimo metu arba pagal 3+1 planą *COMPAS* tyrimo metu (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų skaičius ir vakcinos realusis veiksmingumas (*FinIP*) arba idealusis veiksmingumas (*COMPAS*) jaunesniems kaip 7 mėnesių kūdikiams (įtraukimo į tyrimą metu), kuriems buvo suleista bent viena vakcinos dozė (visa paskiepytųjų kūdikių kohorta)

IPL tipas	<i>FinIP</i>					<i>COMPAS</i>		
	IPL atvejų skaičius			RVV (95% PI)		IPL atvejų skaičius		IVV (95% PI)
	Synflorix 3+1 planas	Synflorix 2+1 planas	Kontrolin ė grupė ⁽²⁾	3+1 planas	2+1 planas	Synflorix 3+1 planas	Kontrolin ė grupė	3+1 planas
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
Vakcinoje esančių serotipų sukelta IPL ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)
6B serotipo sukelta IPL	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
14 serotipo sukelta IPL	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

IPL invazinė pneumokokų sukelta liga.

IVV idealusis vakcinos veiksmingumas (*COMPAS*).

RVV realusis vakcinos veiksmingumas (*FinIP*).

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) *FinIP* tyrimo duomenimis, išskyrus 6B ir 14 serotipus, kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejais buvo nustatyti 7F (1 atvejis Synflorix 2+1 klasteryje), 18C, 19F ir 23F (1 atvejis kontroliniame klasteryje) serotipai. *COMPAS* tyrimo duomenimis, kontrolinėje grupėje kartu su 6B ir 14 serotipais buvo aptikti 5 (2 atvejais), 18C (4 atvejais) ir 23F (1 atveju) serotipai.

(2) Bendrai analizuojami 2 kontrolinių klasterių kūdikių grupių duomenys.

(3) p-reikšmė < 0,0001.

(4) p- reikšmė = 0,0009.

(5) VE PP kohortoje buvo 100% (95% PI: 74,3-100; 0, palyginti su 16 atveju).

FinIP tyrimo duomenimis, nustatytas bendrasis RVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 100 % (95 % PI, 85,6-100,0 %; 0, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 3+1 planą, 85,8 % (95 % PI, 49,1-97,8 %; 2, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 2+1 planą, ir 93,0 % (95 % PI, 74,9-98,9%; 2,

palyginti su 14 atvejų), neatsižvelgiant į pirminės vakcinacijos planą. *COMPAS* tyrimo duomenimis, bendrasis IVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 66,7% (95 % PI, 21,8-85,9%; 7, palyginti su 21 atveju).

Realusis veiksmingumas po išlyginamosios imunizacijos

Nei vienam iš 15 447 išlyginamosios vakcinacijos kohortos vaikų Synflorix grupėje nebuvo kultūroje patvirtintų IPL atvejų, o kontrolinėje grupėje buvo diagnozuoti 5 vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejai (4, 6B, 7F, 14 ir 19F serotipų).

Apsaugos nuo IPL realusis veiksmingumas stebėtas po vakcinacijos patekimo į rinką

Kvebeke (Kanada) Synflorix buvo įtrauktas į kūdikių imunizacijos programą (2 pirminės vakcinacijos dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams ir revakcinacijos dozė 12-tą mėnesį) po 4,5 metų skiepavimo 7-valente Prevenar. Remiantis 1,5 metų stebėjimo po Synflorix įtraukimo į programą duomenimis, paskiepijus daugiau kaip 90 % visų būtinų skiepyti pagal amžių pacientų, buvo pastebėtas vakcinacijos sudėtyje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų dažnio sumažėjimas (daugiausia dėl 7F serotipo sukeltos ligos atvejų pokyčio), kartu nepadažnėjant vakcinacijos sudėtyje nesančių serotipų sukeltos IPL atvejams. Iš viso IPL dažnis buvo 35 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleistas Synflorix, ir 64 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleista 7-valentė Prevenar ir skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,03$). Remiantis tokio pobūdžio stebėjimo tyrimais, negalima daryti išvadų apie tiesioginį priežasčių ir poveikio ryšį.

2.2. Pneumonija

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo pneumonijos klinikinių tyrimų metu

Apsaugos nuo pneumonijos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas *COMPAS* tyrimo metu. Vidutinė stebėjimo trukmė nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo kohortoje pagal protokolą (PP kohorta; angl., *the according-to-protocol [ATP] cohort*) buvo 23 mėnesiai (kitimo sritis nuo 0 iki 34 mėnesių) tarpinės duomenų analizės (TA) metu ir 30 mėnesių (kitimo sritis nuo 0 iki 44 mėnesių) galutinės tyrimo duomenų analizės metu. Šio TA arba galutinės tyrimo PP duomenų analizės stebėjimo laikotarpio pabaigoje vidutinis amžius buvo atitinkamai 29 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 41 mėnesio) ir 36 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 50 mėnesių). Abiejų analizių duomenimis, tiriamųjų, kuriems buvo suleista revakcinacijos dozė, PP kohortoje dalis buvo 92,3 %.

Įrodytas Synflorix veiksmingumas saugant nuo pirmojo galimai bakterijų sukeltos bendruomenėje įgytos pneumonijos (BIP) epizodo, kuris pasireiškia nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo PP kohortoje (p -reikšmė $\leq 0,002$), tarpinės analizės metu.

Galimai bakterijų sukelta BIP (B-BIP) yra apibūdinama radiologiniais tyrimais patvirtintais BIP atvejais, kuriais nustatomas arba alveolių pažeidimas / skystis pleuros ertmėje krūtinės rentgenogramoje, arba nesant infiltratų alveolėse, išmatuojama C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija yra ≥ 40 mg/l.

Vakcinacijos veiksmingumas saugant nuo B-BIP, stebėtas tarpinės analizės metu, nurodytas toliau esančioje lentelėje (2 lentelė).

2 lentelė. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė pirmasis B-BIP epizodas nuo antrosios savaitės po paskiepavimo trečiaja Synflorix arba kontrolinės vakcinacijos doze, skaičius ir procentinė dalis bei vakcinacijos veiksmingumas (PP kohorta)

Synflorix N=10 295		Kontrolinė vakcina N=10 201		Vakcinacijos veiksmingumas
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% PI: 7,7; 34,2)

N tiriamųjų skaičius grupėje;
 n/% tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas pirmasis B-BIP epizodas bet kuriuo laiku nuo antros savaitės po paskiepijimo trečiąja vakcinos doze, skaičius ir procentinė dalis;
 PI pasikliautinis intervalas.

Tarpinės analizės duomenimis (PP kohortos), vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo BIP su alveolių pažeidimu arba skysčiu pleuros ertmėje (P-BIP, remiantis PSO apibrėžimu) epizodo buvo 25,7 % (95 % PI: 8,4; 39,6), o saugant nuo pirmojo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, epizodo buvo 6,7 % (95 % PI: 0,7; 12,3).

Remiantis tyrimo pabaigos analizės (PP kohortos) duomenimis, vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo B-BIP epizodo buvo 18,2 % (95 % PI: 4,1; 30,3), saugant nuo P-BIP – 22,4 % (95 % PI: 5,7; 36,1) ir saugant nuo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, – 7,3 % (95 % PI: 1,6; 12,6). Veiksmingumas saugant nuo bakterieminės pneumokokinės vakcinoje esančių serotipų sukeltos pneumonijos arba empiemos buvo 100 % (95 % PI: 41,9; 100). Apsauga nuo B-BIP prieš revakcinacijos dozę ir iš karto po revakcinacijos dozės suleidimo buvo atitinkamai 13,6 % (95 % PI: -11,3; 33,0) ir 21,7 % (95 % PI: 3,4; 36,5). P-BIP atveju buvo atitinkamai 15,1 % (95 % PI: -15,5; 37,6) ir 26,3 % (95 % PI: 4,4; 43,2).

Didžiausias B-BIP ir P-BIP sumažėjimas buvo < 36 mėnesių amžiaus vaikams (vakcinos veiksmingumas buvo atitinkamai 20,6 % (95 % PI: 6,5; 32,6) ir 24,2 % (95 % PI: 7,4; 38,0). Vakcinos veiksmingumo > 36 mėnesių amžiaus vaikams duomenys rodo apsaugos silpnėjimą. Apsaugos nuo B-BIP ir P-BIP po 36 mėnesių amžiaus išlikimas šiuo metu nenustatytas.

COMPAS tyrimo, kuris buvo atliktas Lotynų Amerikoje, duomenis reikia vertinti atsargiai dėl galimų pneumonijos epidemiologijos skirtumų skirtingose geografinėse vietovėse.

Remiantis *FinIP* tyrimo duomenimis, vakcinos realusis veiksmingumas, mažinant ligoninėje diagnozuotos pneumonijos atvejų skaičių (nustatyta pagal pneumonijos TLK-10 kodus), buvo 26,7 % (95 % PI: 4,9; 43,5), paskiepijus kūdikius pagal 3+1 planą, ir 29,3 % (95 % PI: 7,5; 46,3), paskiepijus kūdikius pagal 2+1 planą. Remiantis išlyginamosios vakcinacijos duomenimis, realusis veiksmingumas buvo 33,2 % (95 % PI: 3,0; 53,4) 7-11 mėnesių kohortoje ir 22,4 % (95 % PI: -8,7; 44,8) 12-18 mėnesių kohortoje.

2.3. Ūminis vidurinis otitas (ŪVO)

Idealusis veiksmingumas, saugant nuo ŪVO klinikinių tyrimų metu

Buvo atlikti du idealiojo veiksmingumo tyrimai (COMPAS ir POET [angl., *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* – apsaugos nuo pneumokokų sukeltos vidurinio otito idealiojo veiksmingumo tyrimas]) su pneumokokinėmis konjuguotomis vakcinomis, kurių sudėtyje yra D baltymo: atitinkamai su Synflorix ir tiriamąja konjuguota 11-valente vakcina (kurioje taip pat yra 3 serotipas).

COMPAS tyrimo duomenimis, į apsaugos nuo ŪVO idealiojo veiksmingumo analizę buvo įtraukti 7 214 tiriamųjų [visų vakcinuotųjų kohorta (VVK)] duomenys, iš kurių 5 989 tiriamieji buvo PP kohortoje (3 lentelė).

3 lentelė. Apsaugos nuo ŪVO⁽¹⁾ idealusis veiksmingumas COMPAS tyrimo metu

ŪVO tipas arba priežastis	Idealusis vakcinos veiksmingumas (95% PI)
	PP ⁽²⁾
Klinikinis ŪVO	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Bet kurio serotipo pneumokokai	56,1% (13,4; 77,8)
10 vakcinoje esančių serotipų pneumokokų	67,1%

	(17,0; 86,9)
Netipuojamas <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) pirmasis epizodas.

(2) stebėjimo laikotarpis yra ne ilgesnis kaip 40 mėnesių, pradedant nuo 2 savaičių po trečiosios pirminės vakcinacijos dozės.

(3) Statistiškai nereikšmingas, atsižvelgiant į prieš tyrimą apibrėžtus kriterijus (vienpusis $p = 0,032$). Vis dėlto, remiantis VVK kohortos duomenimis, idealusis vakcinės veiksmingumas, saugant nuo pirmojo klinikinio ŪVO epizodo, buvo 19% (95% PI: 4,4; 31,4).

(4) Statistiškai nereikšmingas.

Kito didelio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, atlikto Čekijos Respublikoje ir Slovakijoje *POET* metu 4 907 kūdikiai (PP kohorta) buvo paskiepyti arba 11-valente tiriamąja vakcina (11Pn-PD), kurios sudėtyje buvo 10 Synflorix sudėtyje esančių serotipų (kartu ir 3 serotipas, kurio idealusis veiksmingumas nepatvirtintas), arba kontroline vakcina (hepatito A vakcina) pagal vakcinacijos 3, 4, 5 ir 12-15 mėnesiais planą.

11 Pn-PD vakcinės idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO, sukkelto vakcinės sudėtyje esančių serotipų, epizodo buvo 52,6 % (95 % PI: 35,0; 65,5). Serotipui būdingas idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO epizodo nustatytas 6B (86,5 %, 95 % PI: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %, 95 % PI: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % PI: 6,3; 65,4) ir 23F (70,8 %, 95 % PI: 20,8; 89,2) serotipams. Kitų vakcinės sudėtyje esančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų buvo per mažai, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas apie idealųjį veiksmingumą. Idealusis veiksmingumas nuo bet kurio ŪVO, sukkelto bet kurio pneumokokų serotipo, epizodo buvo 51,5 % (95 % PI: 36,8; 62,9). Idealusis vakcinės veiksmingumas, saugant nuo pirmojo NTHi ŪVO epizodo buvo 31,1% (95% PI: -3,7; 54,2, nereikšmingas). Idealusis veiksmingumas, saugant nuo bet kokio NTHi ŪVO epizodo buvo 35,3% (95% PI: 1,8; 57,4). Idealusis vakcinės veiksmingumas nuo bet kurio klinikinio vidurinio otito, neatsižvelgiant į priežastis, epizodo buvo 33,6 % (95 % PI: 20,8; 44,3).

Susiejus Synflorix funkcinį atsaką (OFA) su atsaku į 11-valentę vakciną, kuri buvo vartota *POET*, manoma, kad Synflorix taip pat veiksmingai saugos nuo pneumokokų sukkelto ŪVO.

Kitų bakterinių sukėlėjų arba vakcinoje nesančių / kryžmiškai nereaguojančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų padažnėjimo nei *COMPAS* (remiantis pranešimų apie keletą atvejų duomenimis), nei *POET* tyrimų metu nepastebėta.

Realusis veiksmingumas saugant nuo gydytojo diagnozuoto ŪVO, apie kurį pranešė tėvai, buvo įvertintas *FinIP* tyrimo metu atliktame papildomame tyrime. Realusis vakcinės veiksmingumas, atsižvelgiant į šią vertinamąją baigtį, paskiepytų kūdikių kohortoje buvo 6,1% (95% PI: -2,7; 14,1), skiepijant pagal 3+1 planą, ir 7,4% (95% PI: -2,8; 16,6), skiepijant pagal 2+1 planą.

2.4. Itaka sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje (SNN)

Synflorix poveikis sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje buvo ištirtas 2 dvigubai koduotų tyrimų metu naudojant neaktyvų kontrolinį preparatą: *FinIP* tyrimo Suomijoje metu (5 023 tiriamieji) atliktame papildomame tyrime ir *COMPAS* tyrime (1 700 tiriamieji).

Abiejų, ir *COMPAS* tyrimo, ir suomių papildomo tyrimo duomenimis, Synflorix mažino vakcinoje esančių tipų nešiojimą, o vakcinoje nesančių tipų nešiojimas ženkliai padidėjo (išskyrus kryžmiškai reaktyvių) po sustiprinamosios dozės. Šie duomenys buvo statistiškai nereikšmingi visų *COMPAS* analizių duomenimis. Vis dėlto, kartu paėmus, buvo stebėta bendrojo pneumokokų nešiojimo mažėjimo tendencija.

Abiejų tyrimų duomenimis, reikšmingai sumažėjo atskirų 6B ir 19F serotipų. Papildomo suomių tyrimo duomenimis, taip pat buvo stebėtas reikšmingas atskirų 14, 23F serotipų ir, skiepijant pagal 3 dozių pirminės vakcinacijos planą, kryžmiškai reaktyvaus 19A serotipo sumažėjimas.

3. Imunogeniškumo duomenys

3.1. Imunologinis poveikis ne blogesnis, negu 7-valentės Prevenar vakcinos

Galimo apsaugos nuo IPL idealiojo veiksmingumo įvertinimas prieš suteikiant licenciją buvo pagrįstas imuninio atsako į bendrus septynis Synflorix ir kitos konjuguotos pneumokokinės vakcinos sudėtyje esančių serotipų, kurių apsaugos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas anksčiau (t.y. 7-valentę Prevenar), palyginimu, atsižvelgiant į PSO rekomendacijas. Be to, buvo išmatuotas imuninis atsakas į papildomus tris Synflorix sudėtyje esančius serotipus.

Tiesiogiai palyginus su 7-valente Prevenar, buvo įrodyta, kad imuninis atsakas, išmatuotas ELISA, yra ne blogesnis į visus Synflorix sudėtyje esančius serotipus, išskyrus 6B ir 23F (PI viršutinė riba 96,5%, skirtumas tarp grupių – maždaug > 10%) (4 lentelė). Atitinkamai 65,9% ir 81,4% kūdikių, kurie buvo paskiepyti 2-ą, 3-čią ir 4-ą mėnesiais, slenkstiniai antikūnų į 6B ir 23F serotipus titrai (t. y. 0,20 µg/ml) buvo pasiekti per vieną mėnesį po trečiosios Synflorix dozės suleidimo, palyginti su atitinkamai 79,0% ir 94,1% po trijų 7-valentės Prevenar dozių. Klinikinė šių skirtumų reikšmė neaiški, nes dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu buvo pastebėta, kad Synflorix veiksmingai apsaugo nuo 6B serotipo sukeltos IPL (žr. 1 lentelę).

Procentinė vakcinuotųjų, kuriems buvo pasiekti slenkstiniai titrai į papildomus serotipus, esančius Synflorix sudėtyje (1, 5 ir 7F), dalis buvo atitinkamai 97,3%, 99,0% ir 99,5% ir atsakas buvo bent jau toks pat geras, kaip bendrasis atsakas į 7-valentėje Prevenar esančius 7 paplitusius serotipus (95,8%).

4 lentelė. Tiriamųjų dalies, kurių antikūnų koncentracijos, išmatuotos praėjus vienam mėnesiui po trečiosios 7-valentės Prevenar ir Synflorix dozės suleidimo, buvo > 0,20 µg/ml, palyginamoji analizė

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

Po pirminės vakcinacijos išmatuotos antikūnų prieš septynis paplitusius serotipus koncentracijų, kurios atsirado suleidus Synflorix, geometrinis vidurkis (KGV) buvo mažesnis už nustatytą suleidus 7-valentę Prevenar. Prieš revakcinaciją išmatuotų KGV (praėjus 8-12 mėnesių po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės) dažniausiai buvo panašūs vartojant abi vakcinas. Antikūnų prieš daugumą paplitusių serotipų, kurie buvo nustatyti suleidus Synflorix revakcinacijos dozę, KGV buvo mažesni, nei vartojant 7-valentę Prevenar.

To pačio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad Synflorix sukėlė funkcionalių antikūnų į visus vakcinoje esančius serotipus atsiradimą. Kiekvieno iš septynių paplitusių serotipų atveju nuo 87,7% iki 100% paskiepytųjų Synflorix ir nuo 92,1% iki 100% paskiepytųjų 7-valente Prevenar pasiekė OFA antikūnų titrus ≥ 8 praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės. Tiriamųjų, kurių OFA antikūnų į visus paplitusius serotipus, įskaitant 6B ir 23F, titrai buvo ≥ 8, dalies skirtumas vartojant abi vakcinas buvo < 5%. Po pirminės vakcinacijos ir po revakcinacijos Synflorix išmatuoti OFA antikūnų į septynis paplitusius serotipus titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo mažesni už tuos, kurie buvo išmatuoti, vartojant 7-valentę Prevenar, išskyrus 19F serotipą.

Procentinė vakcinuotųjų Synflorix, kuriems buvo pasiekti OFA antikūnų į 1, 5 ir 7F serotipus titrai ≥ 8 , dalis buvo atitinkamai 65,7%, 90,9% ir 99,6% po pirminės vakcinacijos kurso ir 91,0%, 96,3% ir 100% po revakcinacijos dozės. OFA antikūnų atsako į 1 ir 5 serotipus dydis buvo mažesnis už atsaką į kiekvieną kitą serotipą. Šių reiškinių įtaka apsauginiam idealiajam veiksmingumui nežinoma. Atsakas į 7F serotipą buvo tokio pat dydžio kaip ir į septynis paplitusius serotipus, esančius abiejose vakcinose.

Suleidus ketvirtąją dozę (revakcinacijos dozę) antraisiais gyvenimo metais, pasireiškė anamnezinis antikūnų atsakas, išmatuotas ELISA, ir OFA antikūnų į 10 serotipų, esančių vakcinoje, parodė imuninės atminties sužadimą po trečiosios pirminio kurso vakcinacijos dozės.

3.2. Papildomi imunogeniškumo duomenys

Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Trijų dozių pirminės vakcinacijos planas

Įvairiose Europos šalyse, Čilėje ir Filipinuose atlikti iš viso aštuoni ($n = 3089$) Synflorix imunogeniškumo įvertinimo po trijų pirminės vakcinacijos pagal skirtingus vakcinacijos planus (6-10-14 gyvenimo savaitėmis, 2-3-4, 3-4-5 arba 2-4-6 gyvenimo mėnesiais) dozių tyrimai. Šešių klinikinių tyrimų metu 1976 asmenims buvo sušvirkšta ketvirtoji (revakcinacijos) dozė. Vertinant skirtingus vakcinacijos planus, atsakas į vakciną dažniausiai buvo panašus, nors skiepijant pagal vakcinacijos 2-4-6 gyvenimo mėnesiais planą, imuninis atsakas buvo šiek tiek stipresnis.

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos planas

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas Synflorix imunogeniškumas po 2-osios pirminės imunizacijos plano dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių tiriamiesiems.

Pirmojo tyrimo vėlesnės analizės duomenimis, imunogeniškumą po antrosios Synflorix dozės palyginus su 7-valentės Prevenar, tiriamųjų, kuriems ELISA išmatuota antikūnų į kiekvieną serotipą koncentracija buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B (64,1 % Synflorix ir 30,7 % 7-valentės Prevenar) ir 18C (87,1 % Synflorix ir 97,6% 7-valentės Prevenar) serotipus. Antikūnų KGV abiejose grupėse buvo panašios, išskyrus kai kuriuos serotipus, atsakas į kuriuos buvo didesnis (6B) arba mažesnis (4, 9V ir 18C) Synflorix grupėje. Panašiai tiriamųjų, kurie pasiekė OFA antikūnų į kiekvieną serotipą titrus ≥ 8 ir OFA KGV praėjus dviem mėnesiams po 2-osios dozės, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B ir 19F, į kuriuos atsakas buvo stipresnis Synflorix grupėje.

Antrojo tyrimo metu buvo palygintas imunogeniškumas po dviejų ir trijų Synflorix dozių. Reikšmingo tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracija buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), procentinės dalies skirtumo dviejose grupėse nenustatyta, vis dėlto 6B ir 23F serotipų tiriamųjų procentinė dalis buvo mažesnė nei kitų serotipų (5 ir 6 lentelės). OFA antikūnų į 6B, 18C ir 23F serotipus titrai ≥ 8 buvo išmatuoti mažesnei procentinei daliai tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų 2 vakcinacijos dozėmis, palyginti su asmenimis, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 vakcinacijos dozėmis (atitinkamai 74,4 %, 82,8 %, 86,3 %, paskiepijus pagal 2 dozių planą, ir 88,9 %, 96,2 %, 97,7 %, paskiepijus pagal 3 dozių planą). Apskritai imuninis atsakas iki revakcinacijos 11-tą gyvenimo mėnesį išliko mažesnei daliai tiriamųjų, paskiepytų 2 pirminės vakcinacijos dozėmis. Taikant abu dozavimo planus, pasireiškė atsakas į revakcinaciją, kuris rodo imuninio atsako į kiekvieną serotipą sustiprėjimą (5 ir 6 lentelės). Skiepijant pagal 2 dozių planą, po revakcinacijos dozės mažesnei procentinei daliai tiriamųjų OFA antikūnų titrai buvo ≥ 8 į 5 serotipą (87,2 %, palyginti su 97,5 % tiriamųjų, paskiepytų 3 pirminės vakcinacijos dozėmis) ir į 6B serotipą (81,1 %, palyginti su 90,3 %). Kitas atsakas buvo panašus.

5 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 2-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95% PI		%	95% PI	
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

6 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 3-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95% PI		%	95% PI	
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

Antrojo tyrimo stebėjimo duomenimis, tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinacijos doze, organizme antikūnai išliko 36-46 gyvenimo mėnesiais (seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko ne mažiau kaip 83,7 % tiriamųjų). Iš tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 3 pirminės vakcinacijos dozėmis ir vėliau revakcinacijos doze, seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko ne mažiau kaip 96,5 % tiriamųjų. Po provokacijos vienkartinė Synflorix doze ketvirtaisiais gyvenimo metais 7-10 parą tiriamiesiems, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, ELISA išmatuotų antikūnų KGV buvo panašūs. Šios koncentracijos buvo didesnės nei po provokacijos tiriamiesiems, kuriems pirminė vakcinacija netaikyta. ELISA išmatuotų antikūnų KGV ir OFA KGV (prieš ir po vakcinacijos) padidėjimas kartais tiriamųjų, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, organizme buvo panašūs. Šie duomenys rodo tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų visų serotipų vakcinomis, imunologinę atmintį.

Silpnescio imuninio atsako po pirminės vakcinacijos ir imuninio atsako po revakcinacijos dozės, nustatyto po paskiepimo dviem dozėmis pagal pirminės vakcinacijos planą, klinikinės pasekmės nežinomos.

≥ 7 mėnesių amžiaus neskiepyti kūdikiai ir vaikai

Anksčiau neskiepytų vyresnių vaikų imuninis atsakas buvo įvertintas trimis klinikiniais tyrimais.

Pirmojo klinikinio tyrimo metu buvo įvertinta 7-11 mėnesių, 12-23 mėnesių ir 2-5 metų amžiaus kūdikių ir vaikų vakcinacija.

- 7-11 mėnesių vaikai buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinuoti antrais gyvenimo metais. Imuninis atsakas po revakcinacijos Synflorix šio amžiaus vaikų grupėje paprastai buvo panašus į atsaką po revakcinacijos kūdikių, kurie iki 6 gyvenimo mėnesio pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 dozėmis.
- 12-23 gyvenimo mėnesiais dviem Synflorix dozėmis paskiepytų vaikų imuninis atsakas buvo panašus į trimis dozėmis paskiepytų jaunesnių kaip 6 mėnesių kūdikių atsaką, išskyrus atsaką į 18C ir 19F, į kuriuos 12-23 mėnesiais paskiepytų vaikų atsakas buvo stipresnis.
- 2-5 metų vaikams, kuriems buvo suleista 1 Synflorix dozė, ELISA antikūnų KGV buvo panašus 6-iesiems, bet mažesnis 4-iesiems iš 10 vakcinoje esančių serotipų (1, 5, 14 ir 23F serotipai), lyginant su pasiektu jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams po paskiepimo pagal 3 dozių vakcinacijos planą. OFA TGV po paskiepimo viena doze buvo panašus arba didesnis nei po 3 pirminės vakcinacijos kurso dozių jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams, išskyrus 5 serotipą.

Antrojo klinikinio tyrimo duomenimis, viena Synflorix dozė, pavartota praėjus 4 mėnesiams po dviejų išlyginamosios vakcinacijos dozių 12-20 gyvenimo mėnesiais, sukėlė žymų KGV ir OFA KGT padidėjimą, išmatuotą ELISA metodu (lyginant atsaką prieš ir po paskutinės dozės pavartojimo), o tai rodo, jog dvi išlyginamosios dozės užtikrina imunologinę atmintį.

Trečiasis klinikinis tyrimas parodė, kad 2 dozių suleidimas su 2 mėnesių pertrauka tarp dozių pradant nuo 36-46 gyvenimo mėnesių lėmė didesnes antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą KGV ir OFA KGT, išmatuotas ELISA metodu, nei buvo stebėtos praėjus vienam mėnesiui po 3 pirminės vakcinacijos dozių. Tiriamųjų, kurių antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą koncentracijos, išmatuotos ELISA metodu, buvo $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ arba OFA titras ≥ 8 , dalis buvo panaši arba didesnė pasivijimo (angl., *catch-up*) grupėje nei 3 dozių pirminės vakcinacijos kūdikių grupėje.

Antikūnų ilgaamžiškumas po pirminės kūdikių vakcinacijos ir revakcinacijos arba vyresnių vaikų dviejų pirminės vakcinacijos dozių sušvirkštimo netirtas.

Klinikinio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad antrais gyvenimo metais galima saugiai revakcinuoti Synflorix vaikus, kuriems pirminės vakcinacijos metu buvo sušvirkštos trys 7-valentės Prevenar vakcinos dozės. Šis tyrimas parodė, kad imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus yra panašus į atsaką į revakcinaciją 7-valente Prevenar vakcina. Vis dėlto vaikams, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 7-valente Prevenar vakcina, nereikia pirminės vakcinacijos papildomais serotipais, kurie yra Synflorix sudėtyje (1, 5, 7F). Taigi šios amžiaus grupės vaikų, paskiepytų viena Synflorix doze, apsaugos nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir vidurinio otito, sukulto šių trijų serotipų, numatyti negalima.

3.3. Imunogeniškumo prieš laiką gimusiems kūdikiams duomenys

Synflorix imunogeniškumas labai prieš laiką (27-30 nėštumo savaitės) ($n = 42$), prieš laiką (31-36 nėštumo savaitės) ($n = 82$) ir laiku (> 36 nėštumo savaitė) ($n = 132$) gimusiems kūdikiams įvertintas po pirminės vakcinacijos 3 dozėmis pagal 2, 4, 6 mėnesių planą. Imunogeniškumas po ketvirtosios dozės (revakcinacijos dozės) 15-18 mėnesiais buvo įvertintas 44 labai prieš laiką, 69 prieš laiką ir 127 laiku gimusiems kūdikiams.

Praėjus vienam mėnesiui po vakcinacijos (t. y. po trečiosios dozės), ne mažiau kaip 92,7 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų koncentracijos buvo $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 81,7 % išmatuoti OFA į visus vakcinos serotipus titrai ≥ 8 , išskyrus 1 serotipą (ne mažiau kaip 58,8 %, kurių OFA titrai ≥ 8). Visų vaikų antikūnų KGV ir OFA KGV buvo panašūs, išskyrus mažesnę antikūnų į 4, 5 ir 9V serotipus KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams ir 9V serotipą prieš laiką gimusiems bei mažesnę OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Klinikinė šių skirtumų reikšmė nežinoma.

Praėjus vienam mėnesiui po revakcinacijos dozės ELISA išmatuotų antikūnų į visus serotipus KGV ir OFA KGV padidėjimas rodo imunologinę atmintį. Visiems kūdikiams išmatuoti panašūs antikūnų KGV ir OFA KGV, išskyrus OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Iš viso ne mažiau kaip 97,6 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų į visus serotipus koncentracijos buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 91,9 % pasiekti OFA titrai ≥ 8 į visus vakcinoje esančius serotipus.

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Synflorix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, susijusius su *Streptococcus pneumoniae* sukeltomis ligomis ir *Haemophilus influenzae* sukeltu ūminiu viduriniu otitu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vakcinų farmakokinetinės savybės netirtos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų 11-valentės vakcinos, kuri atitinka Synflorix, farmakologinio saugumo, vienkartinių ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Apie adsorbentus žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo), kuriame yra 0,5 ml suspensijos, su kamščiu (butilo gumos), su adata arba be adatos. Pakuotėje yra 1, 10 ar 50 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Laikant užpildytus švirkštus, gali atsirasti smulkių baltų nuosėdų, plūduriuojančių skaidriame bespalviame tirpale. Tai ne vakcinos gedimo požymis.

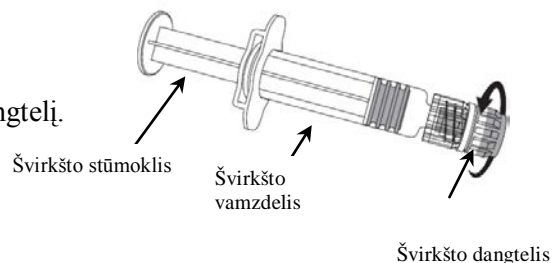
Prieš suplakant ir suplaktą užpildyto švirkšto turinį prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar jame nėra svetimkūnių ir (arba) ar normali vakcinės išvaizda. Jeigu yra svetimkūnių arba užpildyto švirkšto turinio išvaizda nenormali, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia suplakti.

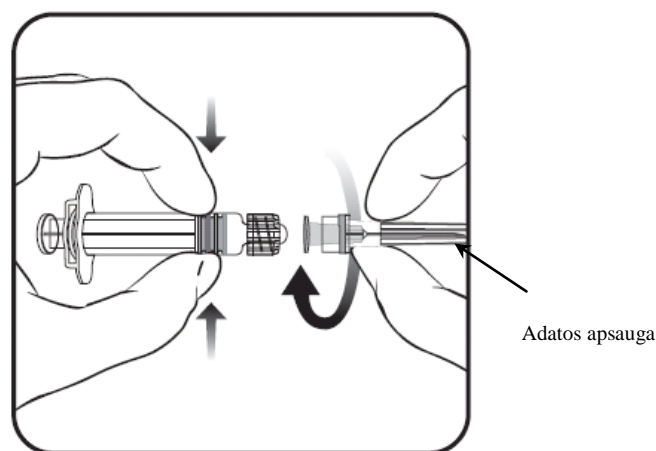
Užpildytuose švirkštuose tiekiamos vakcinės vartojimo instrukcijos

1. Viena ranka laikydami švirkšto **vamzdelį** (stengtis nelaikyti už švirkšto stūmoklio), sukdami prieš laikrodžio rodyklę, nusukite švirkšto dangtelį.



2. Norėdami uždėti ant švirkšto adatą, adatą sukite pagal laikrodžio rodyklę ant švirkšto tol, kol pajusite, kad ji nejuda.

3. Nuimkite adatos apsaugą, kuri kartais gali būti standoka.



Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2009 m. kovo mėn. 30 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2014 m. vasario mėn. 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas

¹ adsorbuoto ant aliuminio fosfato 0,5 miligramo Al³⁺

² konjuguoto su nešančiuoju D baltymu (išskirtu iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*)
9-16 mikrogramų

³ konjuguoto su stabligės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų

⁴ konjuguoto su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija (injekcija)
Vakcina yra tiršta balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aktyvi nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikių ir vaikų imunizacija nuo invazinių ligų, pneumonijos ir ūminio vidurinio otito, kuriuos sukelia *Streptococcus pneumoniae*. Informaciją apie tai, nuo kokių būtent pneumokokų serotipų apsaugo vakcina, žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Synflorix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas, atsižvelgiant į pneumokokų sukeltų ligų įtaką skirtingų amžiaus grupių pacientams ir epidemiologijos kintamumą skirtingose geografinėse vietovėse.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Synflorix imunizacijos planas turi būti pagrįstas oficialiomis rekomendacijomis.

Kūdikiai (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių)

Trijų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Rekomenduojamą imunizacijos kursą optimaliai apsaugai pasiekti sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Kūdikių pirminės vakcinacijos kursą sudaro trys dozės: pirmoji dozė paprastai skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Pirmąją dozę galima skirti anksčiausiai nuo šeštos gyvenimo savaitės. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės, geriausia 12-15 gyvenimo mėnesiais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Priešingai, kai Synflorix skiriamas pagal įprastą kūdikių imunizavimo programą, galima skirti trijų dozių (kiekviena po 0,5 ml) kursą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2-o gyvenimo mėnesio, antrąją 2 mėnesiais vėliau. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 5.1 skyrių).

Neišnešioti kūdikiai (gimę 27-36 nėštumo savaičių laikotarpiu)

Rekomenduojamą imunizacijos kursą prieš laiką po 27 nėštumo savaitės gimusiems kūdikiams sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Pirminį kursą kūdikiams sudaro trys dozės: pirmoji dozė skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

≥ 7 mėnesių amžiaus nevakcinuoti kūdikiai ir vaikai

- 7-11 mėnesių kūdikiai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 1 mėnesį sušvirkšti dvi pirmines dozes po 0,5 ml. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais ne greičiau kaip praėjus 2 mėnesiams po vėliausios pirminės dozės.
- 12 mėnesių - 5 metų vaikai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 2 mėnesius sušvirkšti dvi dozes po 0,5 ml.

Asmenims, kuriems buvo sušvirkšta pirmoji Synflorix dozė, rekomenduojama užbaigti visą vakcinacijos kursą Synflorix.

Vaikų populiacija

Synflorix saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 5 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

Vakciną reikia suleisti į raumenis. Kūdikiams vakciną geriausia suleisti į priekinę šoninę šlaunies raumens dalį, o mažiems vaikams į žasto deltinį raumenį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba bet kuriam nešančiajam baltymui.

Synflorix, kaip ir kitų vakcinų, vartojimą reikia atidėti asmenims, kurie serga ūmine, sunkia, karščiavimu pasireiškiančia liga. Vis dėlto lengvos infekcijos, pavyzdžiui, peršalimo atveju vakcinacijos atidėti nereikia.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir švirksčiant visas vakcinas, visada turi būti lengvai prieinami tinkamos gydymo priemonės ir stebėjimas, jeigu po vakcinos pavartojimo pasireikštų reta anafilaksinė reakcija.

Pirminės imunizacijos kurso metu reikia numatyti apnėjos riziką pernelyg anksti gimusiems (gimusiems ≤ 28 nėštumo savaitių) kūdikiams, ypač tiems, kurių buvo nesubrendę kvėpavimo takai, ir būtinybę 48-72 val. stebėti kvėpavimo funkciją. Šios grupės kūdikių vakcinacija labai naudinga, todėl jos negalima atsisakyti ar atidėlioti.

Synflorix jokiu būdu negalima švirksėti į kraujagyslę ar į odą. Duomenų apie Synflorix vartojimą po oda nėra.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus apalpinimas (sinkopė), kaip psichogeninis atsakas į injekciją adata, gali pasireikšti po arba netgi prieš bet kokį skiepijimą. Svarbu atlikti procedūras tinkamai, kad būtų išvengta sužalojimų nualpus.

Kaip ir švirksčiant kitas į raumenis vartojamas vakcinas, Synflorix reikia atsargiai vartoti asmenims, kuriems pasireiškia trombocitopenija, ar sergantiesiems kitokiais kraujo krešėjimo sutrikimais, nes vakciną sušvirksčius į raumenį, tokiems asmenims gali pasireikšti kraujavimas.

Be to, reikia laikytis oficialių imunizacijos nuo difterijos, stabligės ir b tipo *Haemophilus influenzae* rekomendacijų.

Duomenų apie tai, ar Synflorix gali apsaugoti nuo pneumokokų serotipų, kurių nėra vakcinoje, arba netipuojamo *Haemophilus influenzae*, nepakanka. Synflorix negali apsaugoti nuo kitų mikroorganizmų.

Synflorix, kaip ir bet kuri kita vakcina, ne visus skiepytus asmenis gali apsaugoti nuo pneumokokų sukeltos invazinės pneumokokinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltos vakcinoje esančių serotipų. Be to, vidurinį otitą ir pneumoniją sukelia daugybė mikroorganizmų, kitokių nei *Streptococcus pneumoniae* serotipai, esančių vakcinos sudėtyje, dėl to manoma, kad vakcinos bendoji apsauga nuo šių ligų yra ribota ir žymiai mažesnė už apsaugą nuo vakcinos sudėtyje esančių serotipų sukeltos invazinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Synflorix, pasireiškė imuninis atsakas į visus dešimt vakcinos sudėtyje esančius serotipus, bet atsako į įvairius serotipus dydis buvo skirtingas. Funkcinis imuninis atsakas į 1 ir 5 serotipus buvo silpnesnis nei atsakas į visus kitus vakcinos sudėtyje esančius serotipus. Ar dėl silpnesnio funkcinio imuninio atsako į 1 ir 5 serotipus bus mažiau veiksminga apsauga nuo invazinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltų šių serotipų, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Synflorix numatyta skiepyti kūdikius ir vaikus nuo 6 savaičių iki 5 metų. Vaikus reikia skiepyti pagal amžių, kuris yra pradėjus vakcinacijos kursą, atitinkantį Synflorix vakcinacijos planą (žr. 4.2 skyrių). Saugumo ir imunogeniškinimo duomenų apie vyresnius kaip 5 metų vaikus iki šiol nėra.

Vaikų, kurių imuninis atsakas yra sutrikęs dėl gydymo imunosupresantais, genetinio defekto, ŽIV infekcijos ar kitų priežasčių, antikūnų atsakas į vakcinaciją gali būti silpnesnis.

Synflorix vartojimo vaikams, kuriems yra padidėjusi pneumokokinių infekcijų rizika (pvz., sergantiems pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, įgimtu ar įgytu blužnies funkcijos sutrikimu, užsikrėtusiems ŽIV, turintiems piktybinių navikų, kuriems pasireiškia nefrozinis sindromas), saugumo ir imunogeniškinimo duomenų šiuo metu nėra. Didelės rizikos grupių pacientų skiepijimas turi būti apsvaistytas individualiai (žr. 4.2 skyrių).

Jaunesnius kaip 2 metų vaikus reikia skiepyti pagal tinkamą pagal amžių vakcinacijos Synflorix planą (žr. 4.2 skyrių). Konjuguotos pneumokokinės vakcinos vartojimas nepakeičia 2 metų ir vyresnių vaikų skiepijimo 23-valentėmis pneumokokinėmis polisacharidinėmis vakcinomis, kai yra būklių, kurios

kelia didesnę invazinės ligos dėl *Streptococcus pneumoniae* riziką (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, nėra blužnies, ŽIV infekcija, lėtinės ligos arba yra užslopinta paciento imuninė sistema). Jeigu rekomenduojama, vaikus, kuriems yra rizika ir kurie yra 24 mėnesių amžiaus ar vyresni, o pirminės vakcinacijos metu jau buvo paskiepyti Synflorix, reikia paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną galima švirkšti ne anksčiau, kaip praėjus 8 savaitėms po vakcinacijos pneumokokų polisacharidų konjuguota vakcina (Synflorix). Duomenų, kurie rodytų, kad anksčiau Synflorix paskiepytiems vaikams pavartojus pneumokokinės polisacharidinės vakcinės atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną ar pneumokokinę konjuguotą vakciną būtų silpnesnis, negauta.

Prieš vakcinaciją arba iš karto po vakcinacijos sušvirkštimo profilaktiškai pavartojus karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų, karščiavimo reakcijos po vakcinacijos gali būti retesnės ir silpnesnės. Vis dėlto duomenys rodo, kad profilaktiškai vartojant paracetamolį, imuninis atsakas į Synflorix gali būti silpnesnis. Klinikinė šio reiškinio reikšmė bei kitų nei paracetamolio karščiavimą mažinančių preparatų įtaka imuniniam atsakui į Synflorix iki šiol neaiški.

Profilaktiškai vartoti karščiavimą mažinančių preparatų rekomenduojama:

- visiems vaikams, kuriems Synflorix vartojamas kartu su ląstelinio kokliušo vakcinomis, nes dažniau pasireiškia febrilinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių);
- vaikams, kuriems pasireiškia priepuolinių sutrikimų arba anksčiau pasireiškė febrilinių priepuolių.

Gydymą karščiavimą mažinančiais preparatais reikia pradėti, laikantis vietinių gydymo rekomendacijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis

Synflorix galima vartoti kartu su bet kuria iš išvardytų monovalentinių ar sudėtinių vakcinų [įskaitant DTPa-HBV-IPV/Hib ir DTPw-HBV/Hib]: vakcina nuo difterijos, stabligės ir neląstelinio kokliušo (DTPa), hepatito B vakcina (HBV), inaktyvuota vakcina nuo poliomiélito (IPV), b tipo *Haemophilus influenzae* vakcina (Hib), vakcina nuo difterijos, stabligės ir ląstelinio kokliušo (DTPw), vakcina nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės (MMR), vakcina nuo vėjaraupių (V), konjuguota C serotipo meningokokų vakcina (CRM₁₉₇ ir TT konjugatai), konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatai), geriamoji vakcina nuo poliomiélito (OPV) ir per burną vartojama rotaviruso vakcina. Skirtingas injekcines vakcinas visada reikia švirkšti į skirtingas vietas.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad imuninis atsakas ir saugumo savybės vakcinas vartojant kartu, nepakinta, išskyrus atsaką į inaktyvuotą 2 tipo poliovirusų vakciną, apie kurią tyrimų metu gauti nepastovūs duomenys (serologinė apsauga nuo 78 % iki 100 %). Be to, per antruosius gyvenimo metus atliekant revakcinaciją Synflorix vaikams, kuriems iki tol jau buvo atlikta vakcinacija 3 Synflorix dozėmis, po pavartojimo kartu su konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatais), buvo išmatuotas mažesnis antikūnų prieš vieno serotipo pneumokokus (18C) koncentracijos geometrinis vidurkis (KGV) ir opsonofagocitinio mėginio titro geometrinis vidurkis (OFM TGV). Poveikio vartojant kartu kitų devynių serotipų pneumokokus nebuvo. Nustatytas antikūnų atsako į Hib-TT konjugatą, difterijos ir stabligės antigenus sustiprėjimas. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Vartojimas kartu su sisteminio veikimo imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, galima numatyti, kad pacientams, kurie vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, atsakas į vakciną gali nepasireikšti.

Vartojimas kartu su profilaktiškai skiriamais karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais

Žr. 4.4 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Synflorix nėra skirta suaugusiems. Duomenų apie vakciną vartojimą nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu žmogui nėra, reprodukcijos tyrimų su gyvūnais neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Synflorix saugumo įvertinimas yra pagrįstas duomenimis klinikinių tyrimų, kurių metu atliekant pirminę vakcinaciją, 22 429 sveikiems vaikams ir 137 prieš laiką gimusiems kūdikiams buvo sušvirktos 63 905 Synflorix dozės. Be to, 19 466 vaikams ir 116 prieš laiką gimusių kūdikių per antruosius gyvenimo metus buvo atlikta revakcinacija Synflorix.

Be to, buvo įvertintas saugumas 435 anksčiau neskiepytiems 2-5 metų vaikams, iš kurių 285 tiriamieji buvo paskiepyti 2 Synflorix dozėmis.

Visų klinikinių tyrimų duomenimis, Synflorix buvo vartojamas kartu su kitomis vaikystėje rekomenduojamomis vakcinomis.

Po pirminės vakcinacijos kūdikiams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo paraudimas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė pavartojus atitinkamai maždaug 41 % ir 55 % visų dozių. Po revakcinacijos dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė atitinkamai 51 % ir 53 % atvejų. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir neilgalaiškės.

Vartojant kitas pirminio vakcinacijos kurso dozes, nepageidaujamų reakcijų nepadažnėjo ir jos nepasunkėjo.

Lokalus reaktogeniškumas kūdikiams, kurių amžius < 12 mėnesių, ir vaikams, kurių amžius > 12 mėnesių, po pirminės vakcinacijos kurso buvo panašus, išskyrus skausmą injekcijos vietoje, kuris dažnėjo, didėjant amžiui: apie skausmą buvo pranešta daugiau kaip 39 % kūdikių, kurių amžius < 12 mėnesių, ir daugiau kaip 58 % vaikų, kurių amžius buvo > 12 mėnesių.

Reakcijų injekcijos vietoje atsiradimo po revakcinacijos tikimybė yra didesnė > 12 mėnesių kūdikiams ir vaikams, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams pirminio vakcinacijos Synflorix kurso metu.

Apie dilgėlinę buvo dažniau (nedažnai) pranešta po 12-23 mėnesių amžiaus kūdikių pasivejamosios vakcinacijos, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams po pirminės vakcinacijos ir revakcinacijos.

Vaikų, kurie kartu buvo paskiepyti ląstelinio kokliušo vakcina, reaktogeniškumas buvo didesnis. Klinikinio tyrimo metu vaikai buvo skiepyti arba Synflorix (n=603), arba 7-valente Prevenar vakcina (n=203) kartu su vakcina, kurios sudėtyje buvo DTPw. Po pirminės vakcinacijos kurso karščiavimas $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ir $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pasireiškė atitinkamai 86,1 % ir 14,7 % vaikų, skiepytų Synflorix ir 82,9 % ir 11,6 % vaikų, skiepytų 7-valente Prevenar vakcina.

Palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, lokalių ir generalizuotų nepageidaujamų reiškinių dažnis per 4 paras po vakcinų dozės sušvirktimo buvo tokiose pat ribose, kaip ir vartojant 7-valentę Prevenar vakciną.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (visose amžiaus grupėse), kurios galėjo būti susijusios su vakcinacija, išvardytos pagal dažnį.

Dažnio apibūdinimai

Labai dažni: ($\geq 1/10$).

Dažni: (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažni: (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Reti: (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$).

Labai reti ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Klinikinių tyrimų duomenys		
Imuninės sistemos sutrikimai	Reti	Alerginės reakcijos (pvz., alerginis dermatitas, atopinis dermatitas, egzema).
	Labai reti	Angioneurozinė edema.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Apetito išnykimas.
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Izolumas.
	Nedažni	Nenormalus verkimas.
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Mieguistumas.
	Reti	Traukuliai (įskaitant febrilinius traukulius).
Kraujagyslių sutrikimai	Labai reti	Kawasaki (Kawasaki) liga
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams (≤ 28 nėštumo savaičių) (žr. 4.4 skyrių).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Viduriavimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Išbėrimas.
	Reti	Dilgėlinė.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Skausmas, paraudimas, patinimas injekcijos vietoje, karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Dažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, sukietėjimas, karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, hematoma, kraujavimas ir mazgeliai injekcijos vietoje.
<i>Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta papildomai po pirminio revakcinacijos kurso ir (arba) po išlyginamosios vakcinacijos</i>		
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Galvos skausmas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, niežulys, karščiavimas $> 40^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų), karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų), išplitęs galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, tinimas, kartais apimantis šalia esantį sąnarį.
Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką		
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti	Anafilaksija.
Nervų sistemos sutrikimai	Reti	Hipotonijos – susilpnėjusio atsako epizodai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL52

1. Epidemiologiniai duomenys

Pneumokokinės vakcinos sudėtyje esantys 10 serotipų yra pagrindiniai ligas sukeliantys serotipai Europoje, kurie lemia maždaug nuo 56 % iki 90 % invazinių pneumokokų sukeltų ligų (IPL) < 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje skirtingose šalyse skirtingais tiriamaisiais laikotarpiais nuo 3,3 % iki 24,1 % IPL buvo susijusios su 1, 5 ir 7F serotipais.

Įvairių priežasčių sukelta pneumonija yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo vaikystėje priežastis pasaulyje. Remiantis prospektyvinių tyrimų duomenimis apskaičiuota, kad 30-50 % pneumonijos atvejų ligos sukėlėjas yra *Streptococcus pneumoniae*.

Ūminis vidurinis otitas (ŪVO) yra dažna liga, kylanti dėl įvairių priežasčių vaikystėje. Bakterijos gali būti susijusios su 60-70 % klinikinių ŪVO atvejų. Bakterinį ŪVO visame pasaulyje dažniausiai sukelia *Streptococcus pneumoniae* ir netipuojamas *Haemophilus influenzae* (NTHi).

2. Idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas

Synflorix idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas buvo įvertinti klinikinių tyrimų metu. Suomijoje atlikto didelio masto III/IV fazės dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (*FinIP*) metu vaikai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į 4 grupes pagal du kūdikių skiepavimo vakcina pirminės vakcinacijos planus [2 dozių (3 ir 5 mėnesių amžiuje) arba 3 dozių (3, 4 ir 5 mėnesių amžiuje), vėliau suleidžiant sustiprinančią vakcinos dozę 11 mėnesių amžiuje] ir jiems buvo suleista arba Synflorix (2/3 klasterių), arba kontrolinės hepatito vakcinos (1/3 klasterių). Išlyginamosiose kohortose vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę, buvo 7-11 mėnesių, buvo suleista Synflorix arba kontrolinė hepatito B vakcina pagal skiepavimo 2 dozėmis pirminės vakcinacijos planą, vėliau paskiepijant revakcinacijos doze, ir vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę, buvo 12-18 mėnesių, buvo suleistos 2 Synflorix, arba hepatito A kontrolinės vakcinos dozės. Vidutinė stebėjimo trukmė dėl invazinės ligos ir ligoninėje diagnozuotos pneumonijos ambulatoriškai gydomiems pacientams po pirmosios vakcinacijos buvo 24-28 mėnesiai. Papildomame tyrime, atliktame šio tyrimo metu, kūdikiai buvo stebėti iki maždaug 21 mėnesio amžiaus, siekiant įvertinti įtaką sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje ir gydytojo diagnozuoto ŪVO atvejus, apie kuriuos pranešė tėvai.

Argentinoje, Panamoje ir Kolumbijoje atlikto didelio masto III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto klinikinio tyrimo (angl., *Clinical Otitis Media and Pneumonia Study [COMPAS]*) metu 6-16 savaičių sveikiems kūdikiams 2, 4 ir 6 mėnesių amžiuje buvo suleista arba Synflorix, arba kontrolinė hepatito B vakcina ir vėliau 15-18 mėnesių amžiuje jie buvo paskiepyti atitinkamai arba Synflorix, arba kontroline hepatito A vakcina.

2.1. Invazinė pneumokokų sukelta liga (įskaitant sepsį, meningitą, bakterijų sukeltą pneumoniją ir bakteremiją)

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo IPL klinikinių tyrimų metu
Realusis veiksmingumas ir idealusis veiksmingumas jaunesnių kaip 7 mėnesių kūdikių (įtraukimo į tyrimą metu) kohortoje

Buvo patvirtintas realusis vakcinos veiksmingumas (RVV) / idealusis vakcinos veiksmingumas (IVV), saugant nuo kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių pneumokokų serotipų sukeltos IPL, suleidus kūdikiams Synflorix pagal 2+1 arba 3+1 planus *FinIP* tyrimo metu arba pagal 3+1 planą *COMPAS* tyrimo metu (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų skaičius ir vakcinos realusis veiksmingumas (*FinIP*) arba idealusis veiksmingumas (*COMPAS*) jaunesniems kaip 7 mėnesių kūdikiams (įtraukimo į tyrimą metu), kuriems buvo suleista bent viena vakcinos dozė (visa paskiepytųjų kūdikių kohorta)

IPL tipas	<i>FinIP</i>					<i>COMPAS</i>		
	IPL atvejų skaičius			RVV (95% PI)		IPL atvejų skaičius		IVV (95% PI)
	Synflorix 3+1 planas	Synflorix 2+1 planas	Kontrolinė grupė ⁽²⁾	3+1 planas	2+1 planas	Synflorix 3+1 planas	Kontrolinė grupė	3+1 planas
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
Vakcinoje esančių serotipų sukelta IPL ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91.8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)
6B serotipo sukelta IPL	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
14 serotipo sukelta IPL	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

IPL invazinė pneumokokų sukelta liga.

IVV idealusis vakcinos veiksmingumas (*COMPAS*).

RVV realusis vakcinos veiksmingumas (*FinIP*).

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) *FinIP* tyrimo duomenimis, išskyrus 6B ir 14 serotipus, kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejais buvo nustatyti 7F (1 atvejis Synflorix 2+1 klasteryje), 18C, 19F ir 23F (1 atvejis kontroliniame klasteryje) serotipai. *COMPAS* tyrimo duomenimis, kontrolinėje grupėje kartu su 6B ir 14 serotipais buvo aptikti 5 (2 atvejais), 18C (4 atvejais) ir 23F (1 atveju) serotipai.

(2) Bendrai analizuojami 2 kontrolinių klasterių kūdikių grupių duomenys.

(3) p-reikšmė < 0,0001.

(4) p- reikšmė = 0,0009.

(5) VE PP kohortoje buvo 100% (95% PI: 74,3-100; 0, palyginti su 16 atveju).

FinIP tyrimo duomenimis, nustatytas bendrasis RVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 100 % (95 % PI, 85,6-100,0 %; 0, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 3+1 planą, 85,8 % (95 % PI, 49,1-97,8 %; 2, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 2+1 planą, ir 93,0 % (95 % PI, 74,9-98,9%; 2, palyginti su 14 atveju), neatsižvelgiant į pirminės vakcinacijos planą. *COMPAS* tyrimo duomenimis,

bendrasis IVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 66,7% (95 % PI, 21,8-85,9%; 7, palyginti su 21 atveju).

Realusis veiksmingumas po išlyginamosios imunizacijos

Nei vienam iš 15 447 išlyginamosios vakcinacijos kohortos vaikų Synflorix grupėje nebuvo kultūroje patvirtintų IPL atvejų, o kontrolinėje grupėje buvo diagnozuoti 5 vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejai (4, 6B, 7F, 14 ir 19F serotipų).

Apsaugos nuo IPL realusis veiksmingumas stebėtas po vakcinacijos patekimo į rinką metu

Kvebeke (Kanada) Synflorix buvo įtrauktas į kūdikių imunizacijos programą (2 pirminės vakcinacijos dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams ir revakcinacijos dozė 12-tą mėnesį) po 4,5 metų skiepavimo 7-valente Prevenar. Remiantis 1,5 metų stebėjimo po Synflorix įtraukimo į programą duomenimis, paskiepijus daugiau kaip 90 % visų būtinų skiepyti pagal amžių pacientų, buvo pastebėtas vakcinacijos sudėtyje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų dažnio sumažėjimas (daugiausia dėl 7F serotipo sukeltos ligos atvejų pokyčio), kartu nepadažnėjant vakcinacijos sudėtyje nesančių serotipų sukeltos IPL atvejams. Iš viso IPL dažnis buvo 35 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleistas Synflorix, ir 64 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleista 7-valentė Prevenar ir skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,03$). Remiantis tokio pobūdžio stebėjimo tyrimais, negalima daryti išvadų apie tiesioginį priežastinį ir poveikio ryšį.

2.2. Pneumonija

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo pneumonijos klinikinių tyrimų metu

Apsaugos nuo pneumonijos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas COMPAS tyrimo metu. Vidutinė stebėjimo trukmė nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo kohortoje pagal protokolą (PP kohorta; angl., *the according-to-protocol [ATP] cohort*) buvo 23 mėnesiai (kitimo sritis nuo 0 iki 34 mėnesių) tarpinės duomenų analizės (TA) metu ir 30 mėnesių (kitimo sritis nuo 0 iki 44 mėnesių) galutinės tyrimo duomenų analizės metu. Šio TA arba galutinės tyrimo PP duomenų analizės stebėjimo laikotarpio pabaigoje vidutinis amžius buvo atitinkamai 29 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 41 mėnesio) ir 36 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 50 mėnesių). Abiejų analizių duomenimis, tiriamųjų, kuriems buvo suleista revakcinacijos dozė, PP kohortoje dalis buvo 92,3 %.

Įrodytas Synflorix veiksmingumas saugant nuo pirmojo galimai bakterijų sukeltos bendruomenėje įgytos pneumonijos (BIP) epizodo, kuris pasireiškia nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo PP kohortoje (p -reikšmė $\leq 0,002$), tarpinės analizės metu. Galimai bakterijų sukelta BIP (B-BIP) yra apibūdinama radiologiniais tyrimais patvirtintais BIP atvejais, kuriais nustatomas arba alveolių pažeidimas / skystis pleuros ertmėje krūtinės rentgenogramoje, arba nesant infiltratų alveolėse, išmatuojama C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija yra ≥ 40 mg/l.

Vakcinacijos veiksmingumas saugant nuo B-BIP, stebėtas šio tyrimo metu, nurodytas toliau esančioje lentelėje (2 lentelė).

2 lentelė. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė pirmasis B-BIP epizodas nuo antrosios savaitės po paskiepavimo trečiaja Synflorix arba kontrolinės vakcinacijos doze, skaičius ir procentinė dalis bei vakcinacijos veiksmingumas (PP kohorta)

Synflorix N=10 295		Kontrolinė vakcina N=10 201		Vakcinacijos veiksmingumas
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% PI: 7,7; 34,2)

N tiriamųjų skaičius grupėje;

n/% tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas pirmasis B-BIP epizodas bet kuriuo laiku nuo antros savaitės po paskiepijimo trečiaja vakcinos doze, skaičius ir procentinė dalis;
 PI pasikliautinis intervalas.

Tarpinės analizės duomenimis (PP kohortos), vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo BIP su alveolių pažeidimu arba skysčiu pleuros ertmėje (P-BIP, remiantis PSO apibrėžimu) epizodo buvo 25,7 % (95 % PI: 8,4; 39,6), o saugant nuo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, buvo 6,7 % (95 % PI: 0,7; 12,3).

Remiantis tyrimo pabaigos analizės (PP kohortos) duomenimis, vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo B-BIP epizodo buvo 18,2 % (95 % PI: 4,1; 30,3), saugant nuo P-BIP – 22,4 % (95 % PI: 5,7; 36,1) ir saugant nuo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, – 7,3 % (95 % PI: 1,6; 12,6). Veiksmingumas saugant nuo bakterieminės pneumokokinės vakcinoje esančių serotipų sukeltos pneumonijos arba empiemos buvo 100 % (95 % PI: 41,9; 100). Apsauga nuo B-BIP prieš revakcinacijos dozę ir iš karto po revakcinacijos dozės suleidimo buvo atitinkamai 13,6 % (95 % PI: -11,3; 33,0) ir 21,7 % (95 % PI: 3,4; 36,5). P-BIP atveju buvo atitinkamai 15,1 % (95 % PI: -15,5; 37,6) ir 26,3 % (95 % PI: 4,4; 43,2).

Didžiausias B-BIP ir P-BIP sumažėjimas buvo < 36 mėnesių amžiaus vaikams (vakcinos veiksmingumas buvo atitinkamai 20,6 % (95 % PI: 6,5; 32,6) ir 24,2 % (95 % PI: 7,4; 38,0). Vakcinos veiksmingumo > 36 mėnesių amžiaus vaikams duomenys rodo apsaugos silpnėjimą. Apsaugos nuo B-BIP ir P-BIP po 36 mėnesių amžiaus išlikimas šiuo metu nenustatytas.

COMPAS tyrimo, kuris buvo atliktas Lotynų Amerikoje, duomenis reikia vertinti atsargiai dėl galimų pneumonijos epidemiologijos skirtumų skirtingose geografinėse vietovėse.

Remiantis *FinIP* tyrimo duomenimis, vakcinos realusis veiksmingumas, mažinant ligoninėje diagnozuotos pneumonijos atvejų skaičių (nustatyta pagal pneumonijos TLK-10 kodus), buvo 26,7 % (95 % PI: 4,9; 43,5), paskiepijus kūdikius pagal 3+1 planą, ir 29,3 % (95 % PI: 7,5; 46,3), paskiepijus kūdikius pagal 2+1 planą. Remiantis išlyginamosios vakcinacijos duomenimis, realusis veiksmingumas buvo 33,2 % (95 % PI: 3,0; 53,4) 7-11 mėnesių kohortoje ir 22,4 % (95 % PI: -8,7; 44,8) 12-18 mėnesių kohortoje.

2.3. Ūminis vidurinis otitas (ŪVO)

Idealusis veiksmingumas, saugant nuo ŪVO klinikinių tyrimų metu

Buvo atlikti du idealiojo veiksmingumo tyrimai (*COMPAS* ir *POET* [angl., *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* – apsaugos nuo pneumokokų sukeltos vidurinio otito idealiojo veiksmingumo tyrimas]) su pneumokokinėmis konjuguotomis vakcinomis, kurių sudėtyje yra D baltymo: atitinkamai su Synflorix ir tiriamąja konjuguota 11-valente vakcina (kurioje taip pat yra 3 serotipas).

COMPAS tyrimo duomenimis, į apsaugos nuo ŪVO idealiojo veiksmingumo analizę buvo įtraukti 7 214 tiriamųjų [visų vakcinuotųjų kohorta (VVK)] duomenys, iš kurių 5 989 tiriamieji buvo PP kohortoje (3 lentelė).

3 lentelė. Apsaugos nuo ŪVO⁽¹⁾ idealusis veiksmingumas *COMPAS* tyrimo metu

ŪVO tipas arba priežastis	Idealusis vakcinos veiksmingumas (95% PI)
	PP ⁽²⁾
Klinikinis ŪVO	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Bet kurio serotipo pneumokokai	56,1% (13,4; 77,8)
10 vakcinoje esančių serotipų pneumokokų	67,1% (17,0; 86,9)

Netipuojamas <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)
---	---------------------------------------

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) pirmasis epizodas.

(2) stebėjimo laikotarpis yra ne ilgesnis kaip 40 mėnesių, pradedant nuo 2 savaičių po trečiosios pirminės vakcinacijos dozės.

(3) Statistiškai nereikšmingas, atsižvelgiant į prieš tyrimą apibrėžtus kriterijus (vienpusis $p = 0,032$). Vis dėlto, remiantis VVK kohortos duomenimis, idealusis vakcinos veiksmingumas, saugant nuo pirmojo klinikinio ŪVO epizodo, buvo 19% (95% PI: 4,4; 31,4).

(4) Statistiškai nereikšmingas.

Kito didelio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, atlikto Čekijos Respublikoje ir Slovakijoje *POET* metu 4 907 kūdikiai (PP kohorta) buvo paskiepyti arba 11-valente tiriamąja vakcina (11Pn-PD), kurios sudėtyje buvo 10 Synflorix sudėtyje esančių serotipų (kartu ir 3 serotipas, kurio idealusis veiksmingumas nepatvirtintas), arba kontroline vakcina (hepatito A vakcina) pagal vakcinacijos 3, 4, 5 ir 12-15 mėnesiais planą.

11 Pn-PD vakcinos idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO, sukkelto vakcinos sudėtyje esančių serotipų, epizodo buvo 52,6 % (95 % PI: 35,0; 65,5). Serotipui būdingas idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO epizodo nustatytas 6B (86,5 %, 95 % PI: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %, 95 % PI: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % PI: 6,3; 65,4) ir 23F (70,8 %, 95 % PI: 20,8; 89,2) serotipams. Kitų vakcinos sudėtyje esančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų buvo per mažai, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas apie idealųjį veiksmingumą. Idealusis veiksmingumas nuo bet kurio ŪVO, sukkelto bet kurio pneumokokų serotipo, epizodo buvo 51,5 % (95 % PI: 36,8; 62,9). Idealusis vakcinos veiksmingumas, saugant nuo pirmojo NTHi ŪVO epizodo buvo 31,1% (95% PI: -3,7; 54,2, nereikšmingas). Idealusis veiksmingumas, saugant nuo bet kokio NTHi ŪVO epizodo buvo 35,3% (95% PI: 1,8; 57,4). Idealusis vakcinos veiksmingumas nuo bet kurio klinikinio vidurinio otito, neatsižvelgiant į priežastis, epizodo buvo 33,6 % (95 % PI: 20,8; 44,3).

Susiejus Synflorix funkcinį atsaką (OFA) su atsaku į 11-valentę vakciną, kuri buvo vartota *POET*, manoma, kad Synflorix taip pat veiksmingai saugos nuo pneumokokų sukkelto ŪVO.

Kitų bakterinių sukėlėjų arba vakcinoje nesančių / kryžmiškai nereaguojančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų padažnėjimo nei *COMPAS* (remiantis pranešimų apie keletą atvejų duomenimis), nei *POET* tyrimų metu nepastebėta.

Realusis veiksmingumas saugant nuo gydytojo diagnozuoto ŪVO, apie kurį pranešė tėvai, buvo įvertintas *FinIP* tyrimo metu atliktame papildomame tyrime. Realusis vakcinos veiksmingumas, atsižvelgiant į šią baigtį, paskiepytų kūdikių kohortoje buvo 6,1% (95% PI: -2,7; 14,1), skiepijant pagal 3+1 planą, ir 7,4% (95% PI: -2,8; 16,6), skiepijant pagal 2+1 planą.

2.4. Itaka sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje (SNN)

Synflorix poveikis sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje buvo ištirtas 2 dvigubai koduotų tyrimų metu naudojant neaktyvų kontrolinį preparatą: *FinIP* tyrimo Suomijoje metu (5 023 tiriamieji) atliktame papildomame tyrime ir *COMPAS* tyrime (1 700 tiriamieji).

Abiejų, ir *COMPAS* tyrimo, ir suomių papildomo tyrimo duomenimis, Synflorix mažino vakcinoje esančių tipų nešiojimą, o vakcinoje nesančių tipų nešiojimas ženkliai padidėjo (išskyrus kryžmiškai reaktyvių) po sustiprinamosios dozės. Šie duomenys buvo statistiškai nereikšmingi visų *COMPAS* analizių duomenimis. Vis dėlto, kartu paėmus, buvo stebėta bendrojo pneumokokų nešiojimo mažėjimo tendencija.

Abiejų tyrimų duomenimis, reikšmingai sumažėjo atskirų 6B ir 19F serotipų. Papildomo suomių tyrimo duomenimis, taip pat buvo stebėtas reikšmingas atskirų 14, 23F serotipų ir, skiepijant pagal 3 dozių pirminės vakcinacijos planą, kryžmiškai reaktyvaus 19A serotipo sumažėjimas.

3. Imunogeniškumo duomenys

3.1. Imunologinis poveikis ne blogesnis, negu 7-valentės Prevenar vakcinos

Galimo apsaugos nuo IPL idealiojo veiksmingumo įvertinimas prieš suteikiant licenciją buvo pagrįstas imuninio atsako į bendrus septynis Synflorix ir kitos konjuguotos pneumokokinės vakcinos sudėtyje esančių serotipų, kurių apsaugos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas anksčiau (t.y. 7-valentę Prevenar), palyginimu, atsižvelgiant į PSO rekomendacijas. Be to, buvo išmatuotas imuninis atsakas į papildomus tris Synflorix sudėtyje esančius serotipus.

Tiesiogiai palyginus su 7-valente Prevenar, buvo įrodyta, kad imuninis atsakas, išmatuotas ELISA, yra ne blogesnis į visus Synflorix sudėtyje esančius serotipus, išskyrus 6B ir 23F (PI viršutinė riba 96,5%, skirtumas tarp grupių – maždaug > 10%) (4 lentelė). Atitinkamai 65,9% ir 81,4% kūdikių, kurie buvo paskiepyti 2-ą, 3-čią ir 4-ą mėnesiais, slenkstiniai antikūnų į 6B ir 23F serotipus titrai (t. y. 0,20 µg/ml) buvo pasiekti per vieną mėnesį po trečiosios Synflorix dozės suleidimo, palyginti su atitinkamai 79,0% ir 94,1% po trijų 7-valentės Prevenar dozių. Klinikinė šių skirtumų reikšmė neaiški, nes dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu buvo pastebėta, kad Synflorix veiksmingai apsaugo nuo 6B serotipo sukeltos IPL (žr. 1 lentelę).

Procentinė vakcinuotųjų, kuriems buvo pasiekti slenkstiniai titrai į papildomus serotipus, esančius Synflorix sudėtyje (1, 5 ir 7F), dalis buvo atitinkamai 97,3%, 99,0% ir 99,5% ir atsakas buvo bent jau toks pat geras, kaip bendrasis atsakas į 7-valentėje Prevenar esančius 7 paplitusius serotipus (95,8%).

4 lentelė. Tiriamųjų dalies, kurių antikūnų koncentracijos, išmatuotos praėjus vienam mėnesiui po trečiosios 7-valentės Prevenar ir Synflorix dozės suleidimo, buvo > 0,20 µg/ml, palyginamoji analizė

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

Po pirminės vakcinacijos išmatuotos antikūnų prieš septynis paplitusius serotipus koncentracijų, kurios atsirado suleidus Synflorix, geometrinis vidurkis (KGV) buvo mažesnis už nustatytą suleidus 7-valentę Prevenar. Prieš revakcinaciją išmatuotų KGV (praėjus 8-12 mėnesių po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės) dažniausiai buvo panašūs vartojant abi vakcinas. Antikūnų prieš daugumą paplitusių serotipų, kurie buvo nustatyti suleidus Synflorix revakcinacijos dozę, KGV buvo mažesni nei vartojant 7-valentę Prevenar.

To pačio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad Synflorix sukėlė funkcionalių antikūnų į visus vakcinoje esančius serotipus atsiradimą. Kiekvieno iš septynių paplitusių serotipų atveju nuo 87,7% iki 100% paskiepytųjų Synflorix ir nuo 92,1% iki 100% paskiepytųjų 7-valente Prevenar pasiekė OFA antikūnų titrus ≥ 8 praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės. Tiriamųjų, kurių OFA antikūnų į visus paplitusius serotipus, įskaitant 6B ir 23F, titrai buvo ≥ 8, dalies skirtumas vartojant abi vakcinas buvo < 5%. Po pirminės vakcinacijos ir po revakcinacijos Synflorix išmatuoti OFA antikūnų į septynis paplitusius serotipus titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo mažesni už tuos, kurie buvo išmatuoti, vartojant 7-valentę Prevenar, išskyrus 19F serotipą.

Procentinė vakcinuotųjų Synflorix, kuriems buvo pasiekti OFA antikūnų į 1, 5 ir 7F serotipus titrai ≥ 8 , dalis buvo atitinkamai 65,7%, 90,9% ir 99,6% po pirminės vakcinacijos kurso ir 91,0%, 96,3% ir 100% po revakcinacijos dozės. OFA antikūnų atsako į 1 ir 5 serotipus dydis buvo mažesnis už atsaką į kiekvieną kitą serotipą. Šių reiškinių įtaka apsauginiam idealiajam veiksmingumui nežinoma. Atsakas į 7F serotipą buvo tokio pat dydžio kaip ir į septynis paplitusius serotipus, esančius abiejose vakcinose.

Suleidus ketvirtąją dozę (revakcinacijos dozę) antraisiais gyvenimo metais, pasireiškė anamnezinis antikūnų atsakas, išmatuotas ELISA, ir OFA antikūnų į 10 serotipų, esančių vakcinoje, parodė imuninės atminties sužadimą po trečiosios pirminio kurso vakcinacijos dozės.

3.2. Papildomi imunogeniškumo duomenys

Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Trijų dozių pirminės vakcinacijos planas

Įvairiose Europos šalyse, Čilėje ir Filipinuose atlikti iš viso aštuoni ($n = 3089$) Synflorix imunogeniškumo įvertinimo po trijų pirminės vakcinacijos pagal skirtingus vakcinacijos planus (6-10-14 gyvenimo savaitėmis, 2-3-4, 3-4-5 arba 2-4-6 gyvenimo mėnesiais) dozių tyrimai. Šešių klinikinių tyrimų metu 1976 asmenims buvo sušvirkšta ketvirtoji (revakcinacijos) dozė. Vertinant skirtingus vakcinacijos planus, atsakas į vakciną dažniausiai buvo panašus, nors skiepijant pagal vakcinacijos 2-4-6 gyvenimo mėnesiais planą, imuninis atsakas buvo šiek tiek stipresnis.

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos planas

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas Synflorix imunogeniškumas po 2-osios pirminės imunizacijos plano dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių tiriamiesiems.

Pirmojo tyrimo vėlesnės analizės duomenimis, imunogeniškumą po antrosios Synflorix dozės palyginus su 7-valentės Prevenar, tiriamųjų, kuriems ELISA išmatuota antikūnų į kiekvieną serotipą koncentracija buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B (64,1 % Synflorix ir 30,7 % 7-valentės Prevenar) ir 18C (87,1 % Synflorix ir 97,6% 7-valentės Prevenar) serotipus. Antikūnų KGV abiejose grupėse buvo panašios, išskyrus kai kuriuos serotipus, atsakas į kuriuos buvo didesnis (6B) arba mažesnis (4, 9V ir 18C) Synflorix grupėje. Panašiai tiriamųjų, kurie pasiekė OFA antikūnų į kiekvieną serotipą titrus ≥ 8 ir OFA KGV praėjus dviem mėnesiams po 2-osios dozės, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B ir 19F, į kuriuos atsakas buvo stipresnis Synflorix grupėje.

Antrojo tyrimo metu buvo palygintas imunogeniškumas po dviejų ir trijų Synflorix dozių. Reikšmingo tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracija buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), procentinės dalies skirtumo dviejose grupėse nenustatyta, vis dėlto 6B ir 23F serotipų tiriamųjų procentinė dalis buvo mažesnė nei kitų serotipų (5 ir 6 lentelės). OFA antikūnų į 6B, 18C ir 23F serotipus titrai ≥ 8 buvo išmatuoti mažesnei procentinei daliai tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų 2 vakcinacijos dozėmis, palyginti su asmenimis, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 vakcinacijos dozėmis (atitinkamai 74,4 %, 82,8 %, 86,3 %, paskiepijus pagal 2 dozių planą, ir 88,9 %, 96,2 %, 97,7 %, paskiepijus pagal 3 dozių planą). Apskritai imuninis atsakas iki revakcinacijos 11-tą gyvenimo mėnesį išliko mažesnei daliai tiriamųjų, paskiepytų 2 pirminės vakcinacijos dozėmis. Taikant abu dozavimo planus, pasireiškė atsakas į revakcinaciją, kuris rodo imuninio atsako į kiekvieną serotipą sustiprėjimą (5 ir 6 lentelės). Skiepijant pagal 2 dozių planą, po revakcinacijos dozės mažesnei procentinei daliai tiriamųjų OFA antikūnų titrai buvo ≥ 8 į 5 serotipą (87,2 %, palyginti su 97,5 % tiriamųjų, paskiepytų 3 pirminės vakcinacijos dozėmis) ir į 6B serotipą (81,1 %, palyginti su 90,3 %). Kitas atsakas buvo panašus.

5 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 2-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95% PI		%	95% PI	
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

6 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 3-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95% PI		%	95% PI	
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

Antrojo tyrimo stebėjimo duomenimis, tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinacijos doze, organizme antikūnai išliko 36-46 gyvenimo mėnesiais (seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko ne mažiau kaip 83,7 % tiriamųjų). Iš tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 3 pirminės vakcinacijos dozėmis ir vėliau revakcinacijos doze, seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko ne mažiau kaip 96,5 % tiriamųjų. Po provokacijos vienkartinė Synflorix doze ketvirtaisiais gyvenimo metais 7-10 parą tiriamiesiems, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, ELISA išmatuotų antikūnų KGV buvo panašūs. Šios koncentracijos buvo didesnės nei po provokacijos tiriamiesiems, kuriems pirminė vakcinacija netaikyta. ELISA išmatuotų antikūnų KGV ir OFA KGV (prieš ir po vakcinacijos) padidėjimas kartais tiriamųjų, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, organizme buvo panašūs. Šie duomenys rodo tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų visų serotipų vakcinomis, imunologinę atmintį.

Silpnescio imuninio atsako po pirminės vakcinacijos ir imuninio atsako po revakcinacijos dozės, nustatyto po paskiepimo dviem dozėmis pagal pirminės vakcinacijos planą, klinikinės pasekmės nežinomos.

≥ 7 mėnesių amžiaus neskiepyti kūdikiai ir vaikai

Anksčiau neskiepytų vyresnių vaikų imuninis atsakas buvo įvertintas trimis klinikiniais tyrimais.

Pirmojo klinikinio tyrimo metu buvo įvertinta 7-11 mėnesių, 12-3 mėnesių ir 2-5 metų amžiaus kūdikių ir vaikų vakcinacija.

- 7-11 mėnesių vaikai buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinuoti antrais gyvenimo metais. Imuninis atsakas po revakcinacijos Synflorix šio amžiaus vaikų grupėje paprastai buvo panašus į atsaką po revakcinacijos kūdikių, kurie iki 6 gyvenimo mėnesio pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 dozėmis.
- 12-23 gyvenimo mėnesiais dviem Synflorix dozėmis paskiepytų vaikų imuninis atsakas buvo panašus į trimis dozėmis paskiepytų jaunesnių kaip 6 mėnesių kūdikių atsaką, išskyrus atsaką į 18C ir 19F, į kuriuos 12-23 mėnesiais paskiepytų vaikų atsakas buvo stipresnis.
- 2-5 metų vaikams, kuriems buvo suleista 1 Synflorix dozė, ELISA antikūnų KGV buvo panašus 6-iesiems, bet mažesnis 4-iesiems iš 10 vakcinoje esančių serotipų (1, 5, 14 ir 23F serotipai), lyginant su pasiektu jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams po paskiepimo pagal 3 dozių vakcinacijos planą. OFA TGV po paskiepimo viena doze buvo panašus arba didesnis nei po 3 pirminės vakcinacijos kurso dozių jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams, išskyrus 5 serotipą.

Antrojo klinikinio tyrimo duomenimis, viena Synflorix dozė, pavartota praėjus 4 mėnesiams po dviejų išlyginamosios vakcinacijos dozių 12-20 gyvenimo mėnesiais, sukėlė žymų KGV ir OFA KGT padidėjimą, išmatuotą ELISA metodu (lyginant atsaką prieš ir po paskutinės dozės pavartojimo), o tai rodo, jog dvi išlyginamosios dozės užtikrina imunologinę atmintį.

Trečiasis klinikinis tyrimas parodė, kad 2 dozių suleidimas su 2 mėnesių pertrauka tarp dozių pradant nuo 36-46 gyvenimo mėnesių lėmė didesnes antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą KGV ir OFA KGT, išmatuotas ELISA metodu, nei buvo stebėtos praėjus vienam mėnesiui po 3 pirminės vakcinacijos dozių. Tiriamųjų, kurių antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą koncentracijos, išmatuotos ELISA metodu, buvo $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ arba OFA titras ≥ 8 , dalis buvo panaši arba didesnė pasivijimo (angl., *catch-up*) grupėje nei 3 dozių pirminės vakcinacijos kūdikių grupėje.

Antikūnų ilgaaamžiškumas po pirminės kūdikių vakcinacijos ir revakcinacijos arba vyresnių vaikų dviejų pirminės vakcinacijos dozių sušvirkštimo netirtas.

Klinikinio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad antrais gyvenimo metais galima saugiai revakcinuoti Synflorix vaikus, kuriems pirminės vakcinacijos metu buvo sušvirkštos trys 7-valentės Prevenar vakcinos dozės. Šis tyrimas parodė, kad imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus yra panašus į atsaką į revakcinaciją 7-valente Prevenar vakcina. Vis dėlto vaikams, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 7-valente Prevenar vakcina, nereikia pirminės vakcinacijos papildomais serotipais, kurie yra Synflorix sudėtyje (1, 5, 7F). Taigi šios amžiaus grupės vaikų, paskiepytų viena Synflorix doze, apsaugos nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir vidurinio otito, sukulto šių trijų serotipų, numatyti negalima.

3.3. Imunogeniškumo prieš laiką gimusiems kūdikiams duomenys

Synflorix imunogeniškumas labai prieš laiką (27-30 nėštumo savaitės) ($n = 42$), prieš laiką (31-36 nėštumo savaitės) ($n = 82$) ir laiku (> 36 nėštumo savaičių) ($n = 132$) gimusiems kūdikiams įvertintas po pirminės vakcinacijos 3 dozėmis pagal 2, 4, 6 mėnesių planą. Imunogeniškumas po ketvirtosios dozės (revakcinacijos dozės) 15-18 mėnesiais buvo įvertintas 44 labai prieš laiką, 69 prieš laiką ir 127 laiku gimusiems kūdikiams.

Praėjus vienam mėnesiui po vakcinacijos (t. y. po trečiosios dozės), ne mažiau kaip 92,7 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų koncentracijos buvo $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 81,7 % išmatuoti OFA į visus vakcinos serotipus titrai ≥ 8 , išskyrus 1 serotipą (ne mažiau kaip 58,8 %, kurių OFA titrai ≥ 8). Visų vaikų antikūnų KGV ir OFA KGV buvo panašūs, išskyrus mažesnę antikūnų į 4, 5 ir 9V serotipus KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams ir 9V serotipą prieš laiką gimusiems bei mažesnę OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Klinikinė šių skirtumų reikšmė nežinoma.

Praėjus vienam mėnesiui po revakcinacijos dozės ELISA išmatuotų antikūnų į visus serotipus KGV ir OFA KGV padidėjimas rodo imunologinę atmintį. Visiems kūdikiams išmatuoti panašūs antikūnų

KGV ir OFA KGV, išskyrus OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Iš viso ne mažiau kaip 97,6 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų į visus serotipus koncentracijos buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 91,9 % pasiekti OFA titrai ≥ 8 į visus vakcinoje esančius serotipus.

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Synflorix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, susijusius su *Streptococcus pneumoniae* sukeltomis ligomis ir *Haemophilus influenzae* sukeltu ūminiu viduriniu otitu (vartojimo vaikams populiacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vakcinų farmakokinetinės savybės netirtos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų 11-valentės vakcinos, kuri atitinka Synflorix, farmakologinio saugumo, vienkartinių ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Apie adsorbentus žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Buteliukas (I tipo stiklo), kuriame yra 0,5 ml suspensijos, su kamščiu (butilo gumos). Pakuotėje yra 1, 10 arba 100 buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Laikant buteliukus, gali atsirasti smulkių baltų nuosėdų, plūduriuojančių skaidriame bespalviame tirpale. Tai ne vakcinos gedimo požymis.

Prieš suplakant ir suplaktą buteliuko turinį prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra svetimkūnių ir (arba) ar normali vakcinos išvaizda. Jeigu yra svetimkūnių arba buteliuko turinio išvaizda nenormali, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia suplakti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2009 m. kovo mėn. 30 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2014 m. vasario mėn. 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija, daugiadozė talpyklė
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas

¹ adsorbuoto ant aliuminio fosfato 0,5 miligramo Al³⁺

² konjuguoto su nešančiuoju D baltymu (išskirtu iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramų

³ konjuguoto su stabligės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų

⁴ konjuguoto su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

Tai yra daugiadozė talpyklė. Apie talpyklėje esantį dozių kiekį žr. 6.5 skyriuje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija (injekcija)
Vakcina yra tiršta balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aktyvi nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikių ir vaikų imunizacija nuo invazinių ligų, pneumonijos ir ūminio vidurinio otito, kuriuos sukelia *Streptococcus pneumoniae*. Informaciją apie tai, nuo kokių būtent pneumokokų serotipų apsaugo vakcina, žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Synflorix reikia vartoti pagal oficialias rekomendacijas, atsižvelgiant į pneumokokų sukeltų ligų įtaką skirtingų amžiaus grupių pacientams ir epidemiologijos kintamumą skirtingose geografinėse vietovėse.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Synflorix imunizacijos planas turi būti pagrįstas oficialiomis rekomendacijomis.

Kūdikiai (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių)

Trijų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Rekomenduojamą imunizacijos kursą optimaliai apsaugai pasiekti sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Kūdikių pirminės vakcinacijos kursą sudaro trys dozės: pirmoji dozė paprastai skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Pirmąją dozę galima skirti anksčiausiai nuo šeštos gyvenimo savaitės. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės, geriausia 12-15 gyvenimo mėnesiais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos kursas

Priešingai, kai Synflorix skiriamas pagal įprastą kūdikių imunizavimo programą, galima skirti trijų dozių (kiekviena po 0,5 ml) kursą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2-o gyvenimo mėnesio, antrąją 2 mėnesiais vėliau. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 5.1 skyrių).

Neišnešioti kūdikiai (gimę 27-36 nėštumo savaičių laikotarpiu)

Rekomenduojamą imunizacijos kursą prieš laiką po 27 nėštumo savaitės gimusiems kūdikiams sudaro keturios dozės (kiekviena po 0,5 ml). Pirminį kursą kūdikiams sudaro trys dozės: pirmoji dozė skiriama 2-ą gyvenimo mėnesį, intervalas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo. Revakcinacija (ketvirtoji dozė) rekomenduojama ne greičiau, kaip praėjus 6 mėnesiams po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

≥ 7 mėnesių amžiaus nevakcinuoti kūdikiai ir vaikai

- 7-11 mėnesių kūdikiai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 1 mėnesį sušvirkšti dvi pirmines dozes po 0,5 ml. Revakcinacija (trečioji dozė) rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais ne greičiau kaip praėjus 2 mėnesiams po vėliausios pirminės dozės.
- 12 mėnesių - 5 metų vaikai. Pagal vakcinacijos planą reikia ne dažniau kaip kas 2 mėnesius sušvirkšti dvi dozes po 0,5 ml.

Asmenims, kuriems buvo sušvirkšta pirmoji Synflorix dozė, rekomenduojama užbaigti visą vakcinacijos kursą Synflorix.

Vaikų populiacija

Synflorix saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 5 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

Vakciną reikia suleisti į raumenis. Kūdikiams vakciną geriausia suleisti į priekinę šoninę šlaunies raumens dalį, o mažiems vaikams į žasto deltinį raumenį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba bet kuriam nešančiajam baltymui.

Synflorix, kaip ir kitų vakcinų, vartojimą reikia atidėti asmenims, kurie serga ūmine, sunkia, karščiavimu pasireiškiančia liga. Vis dėlto lengvos infekcijos, pavyzdžiui, peršalimo atveju vakcinacijos atidėti nereikia.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir švirksčiant visas vakcinas, visada turi būti lengvai prieinami tinkamos gydymo priemonės ir stebėjimas, jeigu po vakcinos pavartojimo pasireikštų reta anafilaksinė reakcija.

Pirminės imunizacijos kurso metu reikia numatyti apnėjos riziką pernelyg anksti gimusiems (gimusiems ≤ 28 nėštumo savaičių) kūdikiams, ypač tiems, kurių buvo nesubrendę kvėpavimo takai, ir būtinybę 48-72 val. stebėti kvėpavimo funkciją. Šios grupės kūdikių vakcinacija labai naudinga, todėl jos negalima atsisakyti ar atidėlioti.

Synflorix jokiu būdu negalima švirksėti į kraujagyslę ar į odą. Duomenų apie Synflorix vartojimą po oda nėra.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus apalpimas (sinkopė), kaip psichogeninis atsakas į injekciją adata, gali pasireikšti po arba netgi prieš bet kokią skiepijimą. Svarbu atlikti procedūras tinkamai, kad būtų išvengta sužalojimų nualpus.

Kaip ir švirksčiant kitas į raumenis vartojamas vakcinas, Synflorix reikia atsargiai vartoti asmenims, kuriems pasireiškia trombocitopenija, ar sergantiesiems kitokiais kraujo krešėjimo sutrikimais, nes vakciną sušvirksčius į raumenį, tokiems asmenims gali pasireikšti kraujavimas.

Be to, reikia laikytis oficialių imunizacijos nuo difterijos, stabligės ir b tipo *Haemophilus influenzae* rekomendacijų.

Duomenų apie tai, ar Synflorix gali apsaugoti nuo pneumokokų serotipų, kurių nėra vakcinoje, arba netipuojamo *Haemophilus influenzae*, nepakanka. Synflorix negali apsaugoti nuo kitų mikroorganizmų.

Synflorix, kaip ir bet kuri kita vakcina, ne visus skiepytus asmenis gali apsaugoti nuo pneumokokų sukeltos invazinės pneumokokinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltos vakcinoje esančių serotipų. Be to, vidurinį otitą ir pneumoniją sukelia daugybė mikroorganizmų, kitokių nei *Streptococcus pneumoniae* serotipai, esančių vakcinos sudėtyje, dėl to manoma, kad vakcinos bendroji apsauga nuo šių ligų yra ribota ir žymiai mažesnė už apsaugą nuo vakcinos sudėtyje esančių serotipų sukeltos invazinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Synflorix, pasireiškė imuninis atsakas į visus dešimt vakcinos sudėtyje esančius serotipus, bet atsako į įvairius serotipus dydis buvo skirtingas. Funkcinis imuninis atsakas į 1 ir 5 serotipus buvo silpnesnis nei atsakas į visus kitus vakcinos sudėtyje esančius serotipus. Ar dėl silpnesnio funkcinio imuninio atsako į 1 ir 5 serotipus bus mažiau veiksminga apsauga nuo invazinės ligos, pneumonijos ar vidurinio otito, sukeltų šių serotipų, nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Synflorix numatyta skiepyti kūdikius ir vaikus nuo 6 savaičių iki 5 metų. Vaikus reikia skiepyti pagal amžių, kuris yra pradėjus vakcinacijos kursą, atitinkantį Synflorix vakcinacijos planą (žr. 4.2 skyrių). Saugumo ir imunogeniškinimo duomenų apie vyresnius kaip 5 metų vaikus iki šiol nėra.

Vaikų, kurių imuninis atsakas yra sutrikęs dėl gydymo imunosupresantais, genetinio defekto, ŽIV infekcijos ar kitų priežasčių, antikūnų atsakas į vakcinaciją gali būti silpnesnis.

Synflorix vartojimo vaikams, kuriems yra padidėjusi pneumokokinių infekcijų rizika (pvz., sergantiems pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, įgimtu ar įgytu blužnies funkcijos sutrikimu, užsikrėtusiems ŽIV, turintiems piktybinių navikų, kuriems pasireiškia nefrozinis sindromas), saugumo ir imunogeniškinimo duomenų šiuo metu nėra. Didelės rizikos grupių pacientų skiepijimas turi būti apsvarstytas individualiai (žr. 4.2 skyrių).

Jaunesnius kaip 2 metų vaikus reikia skiepyti pagal tinkamą pagal amžių vakcinacijos Synflorix planą (žr. 4.2 skyrių). Konjuguotos pneumokokinės vakcinos vartojimas nepakeičia 2 metų ir vyresnių vaikų skiepijimo 23-valentėmis pneumokokinėmis polisacharidinėmis vakcinomis, kai yra būklių, kurios

kelia didesnę invazinės ligos dėl *Streptococcus pneumoniae* riziką (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, nėra blužnies, ŽIV infekcija, lėtinės ligos arba yra užslopinta paciento imuninė sistema). Jeigu rekomenduojama, vaikus, kuriems yra rizika ir kurie yra 24 mėnesių amžiaus ar vyresni, o pirminės vakcinacijos metu jau buvo paskiepyti Synflorix, reikia paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną galima švirkšti ne anksčiau, kaip praėjus 8 savaitėms po vakcinacijos pneumokokine polisacharidine konjuguota vakcina (Synflorix). Duomenų, kurie rodytų, kad anksčiau Synflorix paskiepytiems vaikams pavartojus pneumokokinės polisacharidinės vakcinės atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną ar pneumokokinę konjuguotą vakciną būtų silpnesnis, negauta.

Prieš vakcinaciją arba iš karto po vakcinacijos sušvirkštimo profilaktiškai pavartojus karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų, karščiavimo reakcijos po vakcinacijos gali būti retesnės ir silpnesnės. Vis dėlto duomenys rodo, kad profilaktiškai vartojant paracetamolį, imuninis atsakas į Synflorix gali būti silpnesnis. Klinikinė šio reiškinio reikšmė bei kitų nei paracetamolio karščiavimą mažinančių preparatų įtaka imuniniam atsakui į Synflorix iki šiol neaiški.

Profilaktiškai vartoti karščiavimą mažinančių preparatų rekomenduojama:

- visiems vaikams, kuriems Synflorix vartojamas kartu su ląstelinio kokliušo vakcinomis, nes dažniau pasireiškia febrilinių reakcijų (žr. 4.8 skyrių);
- vaikams, kuriems pasireiškia priepuolinių sutrikimų arba anksčiau pasireiškė febrilinių priepuolių.

Gydymą karščiavimą mažinančiais preparatais reikia pradėti, laikantis vietinių gydymo rekomendacijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis

Synflorix galima vartoti kartu su bet kuria iš išvardytų monovalentinių ar sudėtinių vakcinų [įskaitant DTPa-HBV-IPV/Hib ir DTPw-HBV/Hib]: vakcina nuo difterijos, stabligės ir neląstelinio kokliušo (DTPa), hepatito B vakcina (HBV), inaktyvuota vakcina nuo poliomiélito (IPV), b tipo *Haemophilus influenzae* vakcina (Hib), vakcina nuo difterijos, stabligės ir ląstelinio kokliušo (DTPw), vakcina nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės (MMR), vakcina nuo vėjaraupių (V), konjuguota C serotipo meningokokų vakcina (CRM₁₉₇ ir TT konjugatai), konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatai), geriamoji vakcina nuo poliomiélito (OPV) ir per burną vartojama rotaviruso vakcina. Skirtingas injekcines vakcinas visada reikia švirkšti į skirtingas vietas.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad imuninis atsakas ir saugumo savybės vakcinas vartojant kartu, nepakinta, išskyrus atsaką į inaktyvuotą 2 tipo poliovirusų vakciną, apie kurią tyrimų metu gauti nepastovūs duomenys (serologinė apsauga nuo 78 % iki 100 %). Be to, per antruosius gyvenimo metus atliekant revakcinaciją Synflorix vaikams, kuriems iki tol jau buvo atlikta vakcinacija 3 Synflorix dozėmis, po pavartojimo kartu su konjuguota meningokokų A, C, W-135 ir Y serotipų vakcina (TT konjugatais), buvo išmatuotas mažesnis antikūnų prieš vieno serotipo pneumokokus (18C) koncentracijos geometrinis vidurkis (KGV) ir opsonofagocitinio mėginio titro geometrinis vidurkis (OFM TGV). Poveikio vartojant kartu kitų devynių serotipų pneumokokus nebuvo. Nustatytas antikūnų atsako į Hib-TT kojungatą, difterijos ir stabligės antigenus sustiprėjimas. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Vartojimas kartu su sisteminio veikimo imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, galima numatyti, kad pacientams, kurie vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, atsakas į vakciną gali nepasireikšti.

Vartojimas kartu su profilaktiškai skiriamais karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais

Žr. 4.4 skyrių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Synflorix nėra skirta suaugusiems. Duomenų apie vakciną vartojimą nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu žmogui nėra, reprodukcijos tyrimų su gyvūnais neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Synflorix saugumo įvertinimas yra pagrįstas duomenimis klinikinių tyrimų, kurių metu atliekant pirminę vakcinaciją, 22 429 sveikiems vaikams ir 137 prieš laiką gimusiems kūdikiams buvo sušvirškintos 63 905 Synflorix dozės. Be to, 19 466 vaikams ir 116 prieš laiką gimusių kūdikių per antruosius gyvenimo metus buvo atlikta revakcinacija Synflorix.

Be to, buvo įvertintas saugumas 435 anksčiau neskiepytiems 2-5 metų vaikams, iš kurių 285 tiriamieji buvo paskiepyti 2 Synflorix dozėmis.

Visų klinikinių tyrimų duomenimis, Synflorix buvo vartojamas kartu su kitomis vaikystėje rekomenduojamomis vakcinomis.

Po pirminės vakcinacijos kūdikiams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė pavartojus atitinkamai maždaug 37,1 % ir 50,8 % visų dozių. Po revakcinacijos dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos irgi buvo skausmas injekcijos vietoje ir irzlumas, kurie pasireiškė atitinkamai 50,3 % ir 52,3 % atvejų. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir neilgalaiškės.

Vartojant kitas pirminio vakcinacijos kurso dozes, nepageidaujamų reakcijų nepadažnėjo ir jos nepasunkėjo.

Lokalus reaktogeniškumas kūdikiams, kurių amžius < 12 mėnesių, ir vaikams, kurių amžius > 12 mėnesių, po pirminės vakcinacijos kurso buvo panašus, išskyrus skausmą injekcijos vietoje, kuris dažnėjo, didėjant amžiui: apie skausmą buvo pranešta daugiau kaip 39 % kūdikių, kurių amžius < 12 mėnesių, ir daugiau kaip 58 % vaikų, kurių amžius buvo > 12 mėnesių.

Reakcijų injekcijos vietoje atsiradimo po revakcinacijos tikimybė yra didesnė > 12 mėnesių kūdikiams ir vaikams, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams pirminio vakcinacijos Synflorix kurso metu.

Apie dilgėlinę buvo dažniau (nedažnai) pranešta po 12-23 mėnesių amžiaus kūdikių pasivejamosios vakcinacijos, palyginti su dažniu, kuris buvo stebėtas kūdikiams po pirminės vakcinacijos ir revakcinacijos.

Vaikų, kurie kartu buvo paskiepyti ląstelinio kokliušo vakcina, reaktogeniškumas buvo didesnis. Klinikinio tyrimo metu vaikai buvo skiepyti arba Synflorix (n=603), arba 7-valente Prevenar vakcina (n=203) kartu su vakcina, kurios sudėtyje buvo DTPw. Po pirminės vakcinacijos kurso karščiavimas $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ir $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pasireiškė atitinkamai 86,1 % ir 14,7 % vaikų, skiepytų Synflorix ir 82,9 % ir 11,6 % vaikų, skiepytų 7-valente Prevenar vakcina.

Palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, lokalių ir generalizuotų nepageidaujamų reiškinių dažnis per 4 paras po vakciną dozės sušvirškinto buvo tokiose pat ribose, kaip ir vartojant 7-valentę Prevenar vakciną.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos (visose amžiaus grupėse), kurios galėjo būti susijusios su vakcinacija, išvardytos pagal dažnį.

Dažnio apibūdinimai

Labai dažni: ($\geq 1/10$).

Dažni: (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažni: (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

Reti: (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$).

Labai reti ($< 1/10\ 000$).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Klinikinių tyrimų duomenys		
Imuninės sistemos sutrikimai	Reti	Alerginės reakcijos (pvz., alerginis dermatitas, atopinis dermatitas, egzema).
	Labai reti	Angioneurozinė edema.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Apetito išnykimas.
Psichikos sutrikimai	Labai dažni	Izoliacija.
	Nedažni	Nenormalus verkimas.
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Mieguistumas.
	Reti	Traukuliai (įskaitant febrilinius traukulius).
Kraujagyslių sutrikimai	Labai reti	Kawasaki (Kawasaki) liga
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams (≤ 28 nėštumo savaitių) (žr. 4.4 skyrių).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Viduriavimas, vėmimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Išbėrimas.
	Reti	Dilgėlinė.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Skausmas, paraudimas, patinimas injekcijos vietoje, karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Dažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, sukietėjimas, karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, hematoma, kraujavimas ir mazgeliai injekcijos vietoje.
<i>Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta papildomai po pirminio revakcinacijos kurso ir (arba) po išlyginamosios vakcinacijos</i>		
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	Galvos skausmas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas (amžius nuo 2 iki 5 metų).
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų).
	Nedažni	Reakcijos injekcijos vietoje, pavyzdžiui, niežulys, karščiavimas $> 40^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius < 2 metų), karščiavimas $> 39^{\circ}\text{C}$ tiesiojoje žarnoje (amžius nuo 2 iki 5 metų), išplitęs galūnės, į kurią buvo suleista vakcina, tinimas, kartais apimantis šalia esantį sąnarį.
Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką		
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti	Anafilaksija.
Nervų sistemos sutrikimai	Reti	Hipotonijos – susilpnėjusio atsako epizodai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL52

1. Epidemiologiniai duomenys

Pneumokokinės vakcinos sudėtyje esantys 10 serotipų yra pagrindiniai ligas sukeliantys serotipai Europoje, kurie lemia maždaug nuo 56 % iki 90 % invazinių pneumokokų sukeltų ligų (IPL) < 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje skirtingose šalyse skirtingais tiriamaisiais laikotarpiais nuo 3,3 % iki 24,1 % IPL buvo susijusios su 1, 5 ir 7F serotipais.

Įvairių priežasčių sukelta pneumonija yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo vaikystėje priežastis pasaulyje. Remiantis prospektyvinių tyrimų duomenimis apskaičiuota, kad 30-50 % pneumonijos atvejų ligos sukėlėjas yra *Streptococcus pneumoniae*.

Ūminis vidurinis otitas (ŪVO) yra dažna liga, kylanti dėl įvairių priežasčių vaikystėje. Bakterijos gali būti susijusios su 60-70 % klinikinių ŪVO atvejų. Bakterinį ŪVO visame pasaulyje dažniausiai sukelia *Streptococcus pneumoniae* ir netipuojamas *Haemophilus influenzae* (NTHi).

2. Idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas

Synflorix idealusis veiksmingumas ir realusis veiksmingumas buvo įvertinti klinikinių tyrimų metu. Suomijoje atlikto didelio masto III/IV fazės dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (*FinIP*) vaikai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į 4 grupes pagal du kūdikių skiepavimo vakcina pirminės vakcinacijos planus [2 dozių (3 ir 5 mėnesių amžiuje) arba 3 dozių (3, 4 ir 5 mėnesių amžiuje), vėliau suleidžiant sustiprinančią vakcinos dozę 11 mėnesių amžiuje] ir jiems buvo suleista arba Synflorix (2/3 klasterių), arba kontrolinės hepatito vakcinos (1/3 klasterių). Išlyginamosiose kohortose vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę, buvo 7-11 mėnesių, buvo suleista Synflorix arba kontrolinė hepatito B vakcina pagal skiepavimo 2 dozėmis pirminės vakcinacijos planą, vėliau paskiepįjant revakcinacijos doze, ir vaikams, kuriems suleidžiant pirmąją vakcinos dozę, buvo 12-18 mėnesių, buvo suleistos 2 Synflorix, arba hepatito A kontrolinės vakcinos dozės. Vidutinė stebėjimo trukmė dėl invazinės ligos ir ligoninėje diagnozuotos pneumonijos ambulatoriškai gydomiems pacientams po pirmosios vakcinacijos buvo 24-28 mėnesiai. Papildomame tyrime, atliktame šio tyrimo metu, kūdikiai buvo stebėti iki maždaug 21 mėnesio amžiaus, siekiant įtaką sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje ir gydytojo diagnozuoto ŪVO atvejus, apie kuriuos pranešė tėvai.

Argentinoje, Panamoje ir Kolumbijoje atlikto didelio masto III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto klinikinio tyrimo (angl., *Clinical Otitis Media and Pneumonia Study [COMPAS]*) metu 6-16 savaičių sveikiems kūdikiams 2, 4 ir 6 mėnesių amžiuje buvo suleista arba Synflorix, arba kontrolinė hepatito B vakcina ir vėliau 15-18 mėnesių amžiuje jie buvo paskiepyti atitinkamai arba Synflorix, arba kontroline hepatito A vakcina.

2.1. Invazinė pneumokokų sukelta liga (įskaitant sepsį, meningitą, bakterijų sukeltą pneumoniją ir bakteremiją)

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo IPL klinikinių tyrimų metu
Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas jaunesniū kaip 7 mėnesių kūdikiū (įtraukimo į tyrimą metu) kohortoje

Buvo patvirtintas realusis vakcinos veiksmingumas (RVV) ir idealusis vakcinos veiksmingumas (IVV), saugant nuo kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių pneumokokų serotipų sukeltos IPL, suleidus kūdikiams Synflorix pagal 2+1 arba 3+1 planus *FinIP* tyrimo metu arba pagal 3+1 planą *COMPAS* tyrimo metu (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų skaičius ir vakcinos realusis veiksmingumas (*FinIP*) arba idealusis veiksmingumas (*COMPAS*) jaunesniems kaip 7 mėnesių kūdikiams (įtraukimo į tyrimą metu), kuriems buvo suleista bent viena vakcinos dozė (visa paskiepytųjų kūdikių kohorta)

IPL tipas	<i>FinIP</i>					<i>COMPAS</i>		
	IPL atvejų skaičius			RVV (95% PI)		IPL atvejų skaičius		IVV (95% PI)
	Synflorix 3+1 planas	Synflorix 2+1 planas	Kontrolinė grupė ⁽²⁾	3+1 planas	2+1 planas	Synflorix 3+1 planas	Kontrolinė grupė	3+1 planas
N	N	N			N	N		
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
Vakcinoje esančių serotipų sukelta IPL ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)
6B serotipo sukelta IPL	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
14 serotipo sukelta IPL	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

IPL invazinė pneumokokų sukelta liga.

IVV idealusis vakcinos veiksmingumas (*COMPAS*).

RVV realusis vakcinos veiksmingumas (*FinIP*).

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) *FinIP* tyrimo duomenimis, išskyrus 6B ir 14 serotipus, kultūroje patvirtintos vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejais buvo nustatyti 7F (1 atvejis Synflorix 2+1 klasteryje), 18C, 19F ir 23F (1 atvejis kontroliniame klasteryje) serotipai. *COMPAS* tyrimo duomenimis, kontrolinėje grupėje kartu su 6B ir 14 serotipais buvo aptikti 5 (2 atvejais), 18C (4 atvejais) ir 23F (1 atveju) serotipai.

(2) Bendrai analizuojami 2 kontrolinių klasterių kūdikių grupių duomenys.

(3) p-reikšmė < 0,0001.

(4) p- reikšmė = 0,0009.

(5) VE PP kohortoje buvo 100% (95% PI: 74,3-100; 0, palyginti su 16 atveju).

FinIP tyrimo duomenimis, nustatytas bendrasis RVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 100 % (95 % PI, 85,6-100,0 %; 0, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 3+1 planą, 85,8 % (95 % PI, 49,1-97,8 %; 2, palyginti su 14 atveju), skiepijant pagal 2+1 planą, ir 93,0 % (95 % PI, 74,9-98,9%; 2, palyginti su 14 atveju), neatsižvelgiant į pirminės vakcinacijos planą. *COMPAS* tyrimo duomenimis,

bendrasis IVV, saugant nuo kultūroje patvirtintos IPL, buvo 66,7% (95 % PI, 21,8-85,9%; 7, palyginti su 21 atveju).

Realusis veiksmingumas po išlyginamosios imunizacijos

Nei vienam iš 15 447 išlyginamosios vakcinacijos kohortos vaikų Synflorix grupėje nebuvo kultūroje patvirtintų IPL atvejų, o kontrolinėje grupėje buvo diagnozuoti 5 vakcinoje esančių serotipų sukeltos IPL atvejai (4, 6B, 7F, 14 ir 19F serotipų).

Apsaugos nuo IPL realusis veiksmingumas stebėtas po vakcinacijos patekimo į rinką metu

Kvebeke (Kanada) Synflorix buvo įtrauktas į kūdikių imunizacijos programą (2 pirminės vakcinacijos dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams ir revakcinacijos dozė 12-tą mėnesį) po 4,5 metų skiepavimo 7-valente Prevenar. Remiantis 1,5 metų stebėjimo po Synflorix įtraukimo į programą duomenimis, paskiepijus daugiau kaip 90 % visų būtinų skiepyti pagal amžių pacientų, buvo pastebėtas vakcinacijos sudėtyje esančių serotipų sukeltos IPL atvejų dažnio sumažėjimas (daugiausia dėl 7F serotipo sukeltos ligos atvejų pokyčio), kartu nepadažnėjant vakcinacijos sudėtyje nesančių serotipų sukeltos IPL atvejams. Iš viso IPL dažnis buvo 35 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleistas Synflorix, ir 64 atvejai per 100 000 tiriamojo metų tose kohortose, kuriose buvo suleista 7-valentė Prevenar ir skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,03$). Remiantis tokio pobūdžio stebėjimo tyrimais, negalima daryti išvadų apie tiesioginį priežastinį ir poveikio ryšį.

2.2. Pneumonija

Realusis veiksmingumas / idealusis veiksmingumas, saugant nuo pneumonijos klinikinių tyrimų metu

Apsaugos nuo pneumonijos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas COMPAS tyrimo metu. Vidutinė stebėjimo trukmė nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo kohortoje pagal protokolą (PP kohorta; angl., *the according-to-protocol [ATP] cohort*) buvo 23 mėnesiai (kitimo sritis nuo 0 iki 34 mėnesių) tarpinės duomenų analizės (TA) metu ir 30 mėnesių (kitimo sritis nuo 0 iki 44 mėnesių) galutinės tyrimo duomenų analizės metu. Šio TA arba galutinės tyrimo PP duomenų analizės stebėjimo laikotarpio pabaigoje vidutinis amžius buvo atitinkamai 29 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 41 mėnesio) ir 36 mėnesiai (kitimo sritis nuo 4 iki 50 mėnesių). Abiejų analizių duomenimis, tiriamųjų, kuriems buvo suleista revakcinacijos dozė, PP kohortoje dalis buvo 92,3 %.

Įrodytas Synflorix veiksmingumas saugant nuo pirmojo galimai bakterijų sukeltos bendruomenėje įgytos pneumonijos (BIP) epizodo, kuris pasireiškia nuo antrosios savaitės po trečiosios dozės suleidimo PP kohortoje (p -reikšmė $\leq 0,002$), tarpinės analizės metu.

Galimai bakterijų sukelta BIP (B-BIP) yra apibūdinama radiologiniais tyrimais patvirtintais BIP atvejais, kuriais nustatomas arba alveolių pažeidimas / skystis pleuros ertmėje krūtinės rentgenogramoje, arba nesant infiltratų alveolėse, išmatuojama C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija yra ≥ 40 mg/l.

Vakcinacijos veiksmingumas saugant nuo B-BIP, stebėtas šio tyrimo metu, nurodytas toliau esančioje lentelėje (2 lentelė).

2 lentelė. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė pirmasis B-BIP epizodas nuo antrosios savaitės po paskiepavimo trečiąja Synflorix arba kontrolinės vakcinacijos doze, skaičius ir procentinė dalis bei vakcinacijos veiksmingumas (PP kohorta)

Synflorix N=10 295		Kontrolinė vakcina N=10 201		Vakcinacijos veiksmingumas
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% PI: 7,7; 34,2)

N tiriamųjų skaičius grupėje;

n/% tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas pirmasis B-BIP epizodas bet kuriuo laiku nuo antros savaitės po paskiepijimo trečiaja vakcinos doze, skaičius ir procentinė dalis;
 PI pasikliautinis intervalas.

Tarpinės analizės duomenimis (PP kohortos), vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo BIP su alveolių pažeidimu arba skysčiu pleuros ertmėje (P-BIP, remiantis PSO apibrėžimu) epizodo buvo 25,7 % (95 % PI: 8,4; 39,6), o saugant nuo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, buvo 6,7 % (95 % PI: 0,7; 12,3).

Remiantis tyrimo pabaigos analizės (PP kohortos) duomenimis, vakcinos veiksmingumas saugant nuo pirmojo B-BIP epizodo buvo 18,2 % (95 % PI: 4,1; 30,3), saugant nuo P-BIP – 22,4 % (95 % PI: 5,7; 36,1) ir saugant nuo kliniškai įtartos BIP, dėl kurios buvo atliktas rentgenologinis tyrimas, – 7,3 % (95 % PI: 1,6; 12,6). Veiksmingumas saugant nuo bakterieminės pneumokokinės vakcinoje esančių serotipų sukeltos pneumonijos arba empiemos buvo 100 % (95 % PI: 41,9; 100). Apsauga nuo B-BIP prieš revakcinacijos dozę ir iš karto po revakcinacijos dozės suleidimo buvo atitinkamai 13,6 % (95 % PI: -11,3; 33,0) ir 21,7 % (95 % PI: 3,4; 36,5). P-BIP atveju buvo atitinkamai 15,1 % (95 % PI: -15,5; 37,6) ir 26,3 % (95 % PI: 4,4; 43,2).

Didžiausias B-BIP ir P-BIP sumažėjimas buvo < 36 mėnesių amžiaus vaikams (vakcinos veiksmingumas buvo atitinkamai 20,6 % (95 % PI: 6,5; 32,6) ir 24,2 % (95 % PI: 7,4; 38,0). Vakcinos veiksmingumo > 36 mėnesių amžiaus vaikams duomenys rodo apsaugos silpnėjimą. Apsaugos nuo B-BIP ir P-BIP po 36 mėnesių amžiaus išlikimas šiuo metu nenustatytas.

COMPAS tyrimo, kuris buvo atliktas Lotynų Amerikoje, duomenis reikia vertinti atsargiai dėl galimų pneumonijos epidemiologijos skirtumų skirtingose geografinėse vietovėse.

Remiantis *FinIP* tyrimo duomenimis, vakcinos realusis veiksmingumas, mažinant ligoninėje diagnozuotos pneumonijos atvejų skaičių (nustatyta pagal pneumonijos TLK-10 kodus), buvo 26,7 % (95 % PI: 4,9; 43,5), paskiepijus kūdikius pagal 3+1 planą, ir 29,3 % (95 % PI: 7,5; 46,3), paskiepijus kūdikius pagal 2+1 planą. Remiantis išlyginamosios vakcinacijos duomenimis, realusis veiksmingumas buvo 33,2 % (95 % PI: 3,0; 53,4) 7-11 mėnesių kohortoje ir 22,4 % (95 % PI: -8,7; 44,8) 12-18 mėnesių kohortoje.

2.3. Ūminis vidurinis otitas (ŪVO)

Idealusis veiksmingumas, saugant nuo ŪVO klinikinių tyrimų metu

Buvo atlikti du idealiojo veiksmingumo tyrimai (*COMPAS* ir *POET* [angl., *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* – apsaugos nuo pneumokokų sukeltos vidurinio otito idealiojo veiksmingumo tyrimas]) su pneumokokinėmis konjuguotomis vakcinomis, kurių sudėtyje yra D baltymo: atitinkamai su Synflorix ir tiriamąja konjuguota 11-valente vakcina (kurioje taip pat yra 3 serotipai).

COMPAS tyrimo duomenimis, į apsaugos nuo ŪVO idealiojo veiksmingumo analizę buvo įtraukti 7 214 tiriamųjų [visų vakcinuotųjų kohorta (VVK)] duomenys, iš kurių 5 989 tiriamieji buvo PP kohortoje (3 lentelė).

3 lentelė. Apsaugos nuo ŪVO⁽¹⁾ idealusis veiksmingumas *COMPAS* tyrimo metu

ŪVO tipas arba priežastis	Idealusis vakcinos veiksmingumas (95% PI)
	PP ⁽²⁾
Klinikinis ŪVO	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Bet kurio serotipo pneumokokai	56,1% (13,4; 77,8)
10 vakcinoje esančių serotipų pneumokokų	67,1% (17,0; 86,9)

Netipuojamas <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)
---	---------------------------------------

N tiriamųjų skaičius grupėje.

PI pasikliautinis intervalas.

(1) pirmasis epizodas.

(2) stebėjimo laikotarpis yra ne ilgesnis kaip 40 mėnesių, pradedant nuo 2 savaičių po trečiosios pirminės vakcinacijos dozės.

(3) Statistiškai nereikšmingas, atsižvelgiant į prieš tyrimą apibrėžtus kriterijus (vienpusis $p = 0,032$). Vis dėlto, remiantis VVK kohortos duomenimis, idealusis vakcinos veiksmingumas, saugant nuo pirmojo klinikinio ŪVO epizodo, buvo 19% (95% PI: 4,4; 31,4).

(4) Statistiškai nereikšmingas.

Kito didelio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, atlikto Čekijos Respublikoje ir Slovakijoje *POET* metu 4907 kūdikiai (PP kohorta) buvo paskiepyti arba 11-valente tiriamąja vakcina (11Pn-PD), kurios sudėtyje buvo 10 Synflorix sudėtyje esančių serotipų (kartu ir 3 serotipas, kurio idealusis veiksmingumas nepatvirtintas), arba kontroline vakcina (hepatito A vakcina) pagal vakcinacijos 3, 4, 5 ir 12-15 mėnesiais planą.

11 Pn-PD vakcinos idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO, sukkelto vakcinos sudėtyje esančių serotipų, epizodo buvo 52,6 % (95 % PI: 35,0; 65,5). Serotipui būdingas idealusis veiksmingumas nuo pirmojo ŪVO epizodo nustatytas 6B (86,5 %, 95 % PI: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %, 95 % PI: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % PI: 6,3; 65,4) ir 23F (70,8 %, 95 % PI: 20,8; 89,2) serotipams. Kitų vakcinos sudėtyje esančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų buvo per mažai, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas apie idealųjį veiksmingumą. Idealusis veiksmingumas nuo bet kurio ŪVO, sukkelto bet kurio pneumokokų serotipo, epizodo buvo 51,5 % (95 % PI: 36,8; 62,9). Idealusis vakcinos veiksmingumas, saugant nuo pirmojo NTHi ŪVO epizodo buvo 31,1% (95% PI: -3,7; 54,2, nereikšmingas). Idealusis veiksmingumas, saugant nuo bet kokio NTHi ŪVO epizodo buvo 35,3% (95% PI: 1,8; 57,4). Idealusis vakcinos veiksmingumas nuo bet kurio klinikinio vidurinio otito, neatsižvelgiant į priežastis, epizodo buvo 33,6 % (95 % PI: 20,8; 44,3).

Susiejus Synflorix funkcinį atsaką (OFA) su atsaku į 11-valentę vakciną, kuri buvo vartota *POET*, manoma, kad Synflorix taip pat veiksmingai saugos nuo pneumokokų sukkelto ŪVO.

Kitų bakterinių sukėlėjų arba vakcinoje nesančių / kryžmiškai nereaguojančių serotipų sukkelto ŪVO atvejų padažnėjimo nei *COMPAS* (remiantis pranešimų apie keletą atvejų duomenimis), nei *POET* tyrimų metu nepastebėta.

Realusis veiksmingumas saugant nuo gydytojo diagnozuoto ŪVO, apie kurį pranešė tėvai, buvo įvertintas *FinIP* tyrimo metu atliktame papildomame tyrime. Realusis vakcinos veiksmingumas, atsižvelgiant į šią baigtį, paskiepytų kūdikių kohortoje buvo 6,1% (95% PI: -2,7; 14,1), skiepijant pagal 3+1 planą, ir 7,4% (95% PI: -2,8; 16,6), skiepijant pagal 2+1 planą.

2.4. Įtaka sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje (SNN)

Synflorix poveikis sukėlėjų nešiojimui nosiaryklėje buvo ištirtas 2 dvigubai koduotų tyrimų metu naudojant neaktyvų kontrolinį preparatą: *FinIP* tyrimo Suomijoje metu (5 023 tiriamieji) atliktame papildomame tyrime ir *COMPAS* tyrime (1 700 tiriamieji).

Abiejų, ir *COMPAS* tyrimo, ir suomių papildomo tyrimo duomenimis, Synflorix mažino vakcinoje esančių tipų nešiojimą, o vakcinoje nesančių tipų nešiojimas ženkliai padidėjo (išskyrus kryžmiškai reaktyvių) po sustiprinamosios dozės. Šie duomenys buvo statistiškai nereikšmingi visų *COMPAS* analizių duomenimis. Vis dėlto, kartu paėmus, buvo stebėta bendrojo pneumokokų nešiojimo mažėjimo tendencija.

Abiejų tyrimų duomenimis, reikšmingai sumažėjo atskirų 6B ir 19F serotipų. Papildomo suomių tyrimo duomenimis, taip pat buvo stebėtas reikšmingas atskirų 14, 23F serotipų ir, skiepijant pagal 3 dozių pirminės vakcinacijos planą, kryžmiškai reaktyvaus 19A serotipo sumažėjimas.

3. Imunogeniškumo duomenys

3.1 Imunologinis poveikis ne blogesnis, negu 7-valentės Prevenar vakcinos

Galimo apsaugos nuo IPL idealiojo veiksmingumo įvertinimas prieš suteikiant licenciją buvo pagrįstas imuninio atsako į bendrus septynis Synflorix ir kitos konjuguotos pneumokokinės vakcinos sudėtyje esančių serotipų, kurių apsaugos idealusis veiksmingumas buvo įvertintas anksčiau (t.y. 7-valentę Prevenar), palyginimu, atsižvelgiant į PSO rekomendacijas. Be to, buvo išmatuotas imuninis atsakas į papildomus tris Synflorix sudėtyje esančius serotipus.

Tiesiogiai palyginus su 7-valente Prevenar, buvo įrodyta, kad imuninis atsakas, išmatuotas ELISA, yra ne blogesnis į visus Synflorix sudėtyje esančius serotipus, išskyrus 6B ir 23F (PI viršutinė riba 96,5%, skirtumas tarp grupių – maždaug > 10%) (4 lentelė). Atitinkamai 65,9% ir 81,4% kūdikių, kurie buvo paskiepyti 2-ą, 3-čią ir 4-ą mėnesiais, slenkstiniai antikūnų į 6B ir 23F serotipus titrai (t. y. 0,20 µg/ml) buvo pasiekti per vieną mėnesį po trečiosios Synflorix dozės suleidimo, palyginti su atitinkamai 79,0% ir 94,1% po trijų 7-valentės Prevenar dozių. Klinikinė šių skirtumų reikšmė neaiški, nes dvigubai koduoto klasterinio atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu buvo pastebėta, kad Synflorix veiksmingai apsaugo nuo 6B serotipo sukeltos IPL (žr. 1 lentelę).

Procentinė vakcinuotųjų, kuriems buvo pasiekti slenkstiniai titrai į papildomus serotipus, esančius Synflorix sudėtyje (1, 5 ir 7F), dalis buvo atitinkamai 97,3%, 99,0% ir 99,5% ir atsakas buvo bent jau toks pat geras, kaip bendrasis atsakas į 7-valentėje Prevenar esančius 7 paplitusius serotipus (95,8%).

4 lentelė. Tiriamųjų dalies, kurių antikūnų koncentracijos, išmatuotos praėjus vienam mėnesiui po trečiosios 7-valentės Prevenar ir Synflorix dozės suleidimo, buvo > 0,20 µg/ml, palyginamoji analizė

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

Po pirminės vakcinacijos išmatuotos antikūnų prieš septynis paplitusius serotipus koncentracijų, kurios atsirado suleidus Synflorix, geometrinis vidurkis (KGV) buvo mažesnis už nustatytą suleidus 7-valentę Prevenar. Prieš revakcinaciją išmatuotų KGV (praėjus 8-12 mėnesių po paskutiniosios pirminės vakcinacijos dozės) dažniausiai buvo panašūs vartojant abi vakcinas. Antikūnų prieš daugumą paplitusių serotipų, kurie buvo nustatyti suleidus Synflorix revakcinacijos dozę, KGV buvo mažesni nei vartojant 7-valentę Prevenar.

To pačio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad Synflorix sukėlė funkcionalių antikūnų į visus vakcinoje esančius serotipus atsiradimą. Kiekvieno iš septynių paplitusių serotipų atveju nuo 87,7% iki 100% paskiepytųjų Synflorix ir nuo 92,1% iki 100% paskiepytųjų 7-valente Prevenar pasiekė OFA antikūnų titrus ≥ 8 praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės. Tiriamųjų, kurių OFA antikūnų į visus paplitusius serotipus, įskaitant 6B ir 23F, titrai buvo ≥ 8, dalies skirtumas vartojant abi vakcinas buvo < 5%. Po pirminės vakcinacijos ir po revakcinacijos Synflorix išmatuoti OFA antikūnų į septynis paplitusius serotipus titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo mažesni už tuos, kurie buvo išmatuoti, vartojant 7-valentę Prevenar, išskyrus 19F serotipą.

Procentinė vakcinuotųjų Synflorix, kuriems buvo pasiekti OFA antikūnų į 1, 5 ir 7F serotipus titrai ≥ 8 , dalis buvo atitinkamai 65,7%, 90,9% ir 99,6% po pirminės vakcinacijos kurso ir 91,0%, 96,3% ir 100% po revakcinacijos dozės. OFA antikūnų atsako į 1 ir 5 serotipus dydis buvo mažesnis už atsaką į kiekvieną kitą serotipą. Šių reiškinių įtaka apsauginiam idealiajam veiksmingumui nežinoma. Atsakas į 7F serotipą buvo tokio pat dydžio kaip ir į septynis paplitusius serotipus, esančius abiejose vakcinose.

Suleidus ketvirtąją dozę (revakcinacijos dozę) antraisiais gyvenimo metais, pasireiškė anamnezinis antikūnų atsakas, išmatuotas ELISA, ir OFA antikūnų į 10 serotipų, esančių vakcinoje, parodė imuninės atminties sužadimą po trečiosios pirminio kurso vakcinacijos dozės.

3.2. Papildomi imunogeniškumo duomenys

Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Trijų dozių pirminės vakcinacijos planas

Įvairiose Europos šalyse, Čilėje ir Filipinuose atlikti iš viso aštuoni ($n = 3089$) Synflorix imunogeniškumo įvertinimo po trijų pirminės vakcinacijos pagal skirtingus vakcinacijos planus (6-10-14 gyvenimo savaitėmis, 2-3-4, 3-4-5 arba 2-4-6 gyvenimo mėnesiais) dozių tyrimai. Šešių klinikinių tyrimų metu 1976 asmenims buvo sušvirkšta ketvirtoji (revakcinacijos) dozė. Vertinant skirtingus vakcinacijos planus, atsakas į vakciną dažniausiai buvo panašus, nors skiepijant pagal vakcinacijos 2-4-6 gyvenimo mėnesiais planą, imuninis atsakas buvo šiek tiek stipresnis.

Dviejų dozių pirminės vakcinacijos planas

Dviejų klinikinių tyrimų metu buvo įvertintas Synflorix imunogeniškumas po 2-osios pirminės imunizacijos plano dozės jaunesniems kaip 6 mėnesių tiriamiesiems.

Pirmojo tyrimo vėlesnės analizės duomenimis, imunogeniškumą po antrosios Synflorix dozės palyginus su 7-valentės Prevenar, tiriamųjų, kuriems ELISA išmatuota antikūnų į kiekvieną serotipą koncentracija buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B (64,1 % Synflorix ir 30,7 % 7-valentės Prevenar) ir 18C (87,1 % Synflorix ir 97,6% 7-valentės Prevenar) serotipus. Antikūnų KGV abiejose grupėse buvo panašios, išskyrus kai kuriuos serotipus, atsakas į kuriuos buvo didesnis (6B) arba mažesnis (4, 9V ir 18C) Synflorix grupėje. Panašiai tiriamųjų, kurie pasiekė OFA antikūnų į kiekvieną serotipą titrus ≥ 8 ir OFA KGV praėjus dviem mėnesiams po 2-osios dozės, dalis procentais buvo tokiose pat ribose abiejų vakcinų grupėse, išskyrus 6B ir 19F, į kuriuos atsakas buvo stipresnis Synflorix grupėje.

Antrojo tyrimo metu buvo palygintas imunogeniškumas po dviejų ir trijų Synflorix dozių. Reikšmingo tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracija buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), procentinės dalies skirtumo dviejose grupėse nenustatyta, vis dėlto vis dėlto 6B ir 23F serotipų tiriamųjų procentinė dalis buvo mažesnė nei kitų serotipų (5 ir 6 lentelės). OFA antikūnų į 6B, 18C ir 23F serotipus titrai ≥ 8 buvo išmatuoti mažesnei procentinei daliai tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų 2 vakcinacijos dozėmis, palyginti su asmenimis, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 vakcinacijos dozėmis (atitinkamai 74,4 %, 82,8 %, 86,3 %, paskiepijus pagal 2 dozių planą, ir 88,9 %, 96,2 %, 97,7 %, paskiepijus pagal 3 dozių planą). Apskritai imuninis atsakas iki revakcinacijos 11-tą gyvenimo mėnesį išliko mažesnei daliai tiriamųjų, paskiepytų 2 pirminės vakcinacijos dozėmis. Taikant abu dozavimo planus, pasireiškė atsakas į revakcinaciją, kuris rodo imuninio atsako į kiekvieną serotipą sustiprėjimą (5 ir 6 lentelės). Skiepijant pagal 2 dozių planą, po revakcinacijos dozės mažesnei procentinei daliai tiriamųjų OFA antikūnų titrai buvo ≥ 8 į 5 serotipą (87,2 %, palyginti su 97,5 % tiriamųjų, paskiepytų 3 pirminės vakcinacijos dozėmis) ir į 6B serotipą (81,1 %, palyginti su 90,3 %). Kitas atsakas buvo panašus.

5 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 2-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95 % PI		%	95 % PI	
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

6 lentelė. Tiriamųjų, paskiepytų pagal 3-jų dozių planą, kurių antikūnų koncentracijos praėjus vienam mėnesiui po pirminės vakcinacijos ir vienam mėnesiui po revakcinacijos buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, procentinė dalis

Antikūnai	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po pirminės vakcinacijos			Po revakcinacijos		
	%	95% PI		%	95% PI	
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

Antrojo tyrimo stebėjimo duomenimis, tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinacijos doze, organizme antikūnai išliko 36-46 gyvenimo mėnesiais (seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko ne mažiau kaip 83,7 % tiriamųjų). Iš tiriamųjų, kurie buvo paskiepyti 3 pirminės vakcinacijos dozėmis ir vėliau revakcinacijos doze, seropozityvūs vakcinoje esantiems serotipams išliko nuo ne mažiau kaip 96,5 % tiriamųjų. Po provokacijos vienkartinė Synflorix doze ketvirtaisiais gyvenimo metais 7-10 parą tiriamiesiems, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, ELISA išmatuotų antikūnų KGV buvo panašūs. Šios koncentracijos buvo didesnės nei po provokacijos tiriamiesiems, kuriems pirminė vakcinacija netaikyta. ELISA išmatuotų antikūnų KGV ir OFA KGV (prieš ir po vakcinacijos) padidėjimas kartais tiriamųjų, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 2 ir 3 vakcinacijos dozėmis, organizme buvo panašūs. Šie duomenys rodo tiriamųjų, pirminės vakcinacijos metu paskiepytų visų serotipų vakcinomis, imunologinę atmintį.

Silpnescio imuninio atsako po pirminės vakcinacijos ir imuninio atsako po revakcinacijos dozės, nustatyto po paskiepimo dviem dozėmis pagal pirminės vakcinacijos planą, klinikinės pasekmės nežinomos.

≥ 7 mėnesių amžiaus neskiepyti kūdikiai ir vaikai

Anksčiau neskiepytų vyresnių vaikų imuninis atsakas buvo įvertintas trimis klinikiniais tyrimais.

Pirmojo klinikinio tyrimo metu buvo įvertinta 7-11 mėnesių, 12-23 mėnesių ir 2-5 metų amžiaus kūdikių ir vaikų vakcinacija.

- 7-11 mėnesių vaikai buvo paskiepyti 2 pirminės vakcinacijos dozėmis ir revakcinuoti antrais gyvenimo metais. Imuninis atsakas po revakcinacijos Synflorix šio amžiaus vaikų grupėje paprastai buvo panašus į atsaką po revakcinacijos kūdikių, kurie iki 6 gyvenimo mėnesio pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 3 dozėmis.
- 12-23 gyvenimo mėnesiais dviem Synflorix dozėmis paskiepytų vaikų imuninis atsakas buvo panašus į trimis dozėmis paskiepytų jaunesnių kaip 6 mėnesių kūdikių atsaką, išskyrus atsaką į 18C ir 19F, į kuriuos 12-23 mėnesiais paskiepytų vaikų atsakas buvo stipresnis.
- 2-5 vaikams, kuriems buvo suleista 1 Synflorix dozė, ELISA antikūnų KGV buvo panašus 6-iesiems, bet mažesnis 4-iesiems iš 10 vakcinoje esančių serotipų (1, 5, 14 ir 23F serotipai), lyginant su pasiektu jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams po paskiepimo pagal 3 dozių vakcinacijos planą. OFA TGV po paskiepimo viena doze buvo panašus arba didesnis nei po 3 pirminės vakcinacijos kurso dozių jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams, išskyrus 5 serotipą.

Antrojo klinikinio tyrimo duomenimis, viena Synflorix dozė, pavartota praėjus 4 mėnesiams po dviejų išlyginamosios vakcinacijos dozių 12-20 gyvenimo mėnesiais sukėlė žymų KGV ir OFA KGT padidėjimą, išmatuotą ELISA metodu (lyginant atsaką prieš ir po paskutinės dozės pavartojimo), o tai rodo jog dvi išlyginamosios dozės užtikrina imunologinę atmintį.

Trečiasis klinikinis tyrimas parodė, kad 2 dozių suleidimas su 2 mėnesių pertrauka tarp dozių pradant nuo 36-46 gyvenimo mėnesių lėmė didesnes antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą KGV ir OFA KGT, išmatuotas ELISA metodu, nei buvo stebėtos praėjus vienam mėnesiui po 3 pirminės vakcinacijos dozių. Tiriamųjų, kurių antikūnų prieš kiekvieną vakcinoje esantį serotipą koncentracijos, išmatuotos ELISA metodu, buvo $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ arba OFA titras ≥ 8 , dalis buvo panaši arba didesnė pasivijimo (angl., *catch-up*) grupėje nei 3 dozių pirminės vakcinacijos kūdikių grupėje.

Antikūnų ilgaamžiškumas po pirminės kūdikių vakcinacijos ir revakcinacijos arba vyresnių vaikų dviejų pirminės vakcinacijos dozių sušvirkštimo netirtas.

Klinikinio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad antrais gyvenimo metais galima saugiai revakcinuoti Synflorix vaikus, kuriems pirminės vakcinacijos metu buvo sušvirkštos trys 7-valentės Prevenar vakcinos dozės. Šis tyrimas parodė, kad imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus yra panašus į atsaką į revakcinaciją 7-valente Prevenar vakcina. Vis dėlto vaikams, kurie pirminės vakcinacijos metu buvo paskiepyti 7-valente Prevenar vakcina, nereikia pirminės vakcinacijos papildomais serotipais, kurie yra Synflorix sudėtyje (1, 5, 7F). Taigi šios amžiaus grupės vaikų, paskiepytų viena Synflorix doze, apsaugos nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir vidurinio otito, sukulto šių trijų serotipų, numatyti negalima.

3.3. Imunogeniškumo prieš laiką gimusiems kūdikiams duomenys

Synflorix imunogeniškumas labai prieš laiką (27-30 nėštumo savaitės) ($n = 42$), prieš laiką (31-36 nėštumo savaitės) ($n = 82$) ir laiku (> 36 nėštumo savaitė) ($n = 132$) gimusiems kūdikiams įvertintas po pirminės vakcinacijos 3 dozėmis pagal 2, 4, 6 mėnesių planą. Imunogeniškumas po ketvirtosios dozės (revakcinacijos dozės) 15-18 mėnesiais buvo įvertintas 44 labai prieš laiką, 69 prieš laiką ir 127 laiku gimusiems kūdikiams.

Praėjus vienam mėnesiui po vakcinacijos (t. y. po trečiosios dozės), ne mažiau kaip 92,7 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų koncentracijos buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 81,7 % išmatuoti OFA į visus vakcinos serotipus titrai ≥ 8 , išskyrus 1 serotipą (ne mažiau kaip 58,8 %, kurių OFA titrai ≥ 8). Visų vaikų antikūnų KGV ir OFA KGV buvo panašūs, išskyrus mažesnę antikūnų į 4, 5 ir 9V serotipus KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams ir 9V serotipą prieš laiką gimusiems bei mažesnę OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Klinikinė šių skirtumų reikšmė nežinoma.

Praėjus vienam mėnesiui po revakcinacijos dozės ELISA išmatuotų antikūnų į visus serotipus KGV ir OFA KGV padidėjimas rodo imunologinę atmintį. Visiems kūdikiams išmatuoti panašūs antikūnų KGV ir OFA KGV, išskyrus OFA į 5 serotipą KGV labai prieš laiką gimusiems kūdikiams. Iš viso ne mažiau kaip 97,6 % tiriamųjų ELISA išmatuotos antikūnų į visus serotipus koncentracijos buvo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ir ne mažiau kaip 91,9 % pasiekti OFA titrai ≥ 8 į visus vakcinoje esančius serotipus.

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Synflorix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, susijusius su *Streptococcus pneumoniae* sukeltomis ligomis ir *Haemophilus influenzae* sukeltu ūminiu viduriniu otitu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vakcinų farmakokinetinės savybės netirtos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų 11-valentės vakcinos, kuri atitinka Synflorix, farmakologinio saugumo, vienkartinį ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Apie adsorbentus žr. 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Pirmą kartą atidarytos daugiadozės talpyklės turinį rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Jeigu preparatas iš karto nesuvartojamas, vakciną reikia laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Jeigu talpyklės turinys per 6 valandas nesuvartojamas, vakciną reikia sunaikinti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dviejų dozių buteliukas (I tipo stiklo), kuriame yra 1 ml suspensijos, su kamščiu (butilo gumos). Pakuotėje 100 buteliukų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Laikant buteliukus, gali atsirasti smulkių baltų nuosėdų, plūduriuojančių skaidriame bespalviame tirpale. Tai ne vakcinės gedimo požymis.

Prieš suplakant ir suplakant buteliuko turinį prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar jame nėra svetimkūnių ir (arba) ar vakcinės išvaizda normali. Jeigu yra svetimkūnių arba buteliuko turinio išvaizda nenormali, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia suplakinti.

Vartojant vakciną iš daugiadozės talpyklės, kiekvieną 0,5 ml dozę reikia ištraukti sterilia adata ir švirkštu. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad nebūtų užterštas talpyklės turinys.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/508/009

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2009 m. kovo mėn. 30 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2014 m. vasario mėn. 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapūras

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU ADATA ARBA BE ADATOS DĖŽUTĖ (1,10 ARBA 50 VIENETŲ PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 0,5 ml dozėje yra 1 mikrogramas 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 ir 23F serotipų ir 3 mikrogramai 4, 18C ir 19F serotipų polisacharidų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija

1 užpildytas švirkštas
1 dozė (0,5 ml)

10 užpildytų švirkštų
10 dozių (0,5 ml)

1 užpildytas švirkštas + 1 adata
1 dozė (0,5 ml)

10 užpildytų švirkštų + 10 adatų
10 x 1 dozė (0,5 ml)

1 užpildytas švirkštas + 2 adatos
1 dozė (0,5 ml)

50 užpildytų švirkštų
50 dozių (0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą vakciną palaikyti kambario temperatūroje.
Prieš vartojimą gerai suplakti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/508/001 – 1 švirkšto be adatos pakuotė

EU/1/09/508/002 – 10 švirkštų be adatų pakuotė

EU/1/09/508/003 – 1 švirkšto su 1 adata pakuotė

EU/1/09/508/004 – 10 švirkštų su 10 adatų pakuotė

EU/1/09/508/005 – 1 švirkšto su 2 adatomis pakuotė

EU/1/09/508/010 – 50 švirkštų be adatų pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Synflorix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė (0,5 ml)

6. KITA

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 10 ARBA 100 BUTELIUKŲ PAKUOTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 0,5 ml dozėje yra 1 mikrogramas 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 ir 23F serotipų ir 3 mikrogramai 4, 18C ir 19F serotipų polisacharidų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija

1 buteliukas
1 dozė (0,5 ml)

10 buteliukų
10 x 1 dozė (0,5 ml)

100 buteliukų
100 x 1 dozė (0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą vakciną palaikyti kambario temperatūroje.
Prieš vartojimą gerai suplakti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/508/006 – 1 buteliuko pakuotė

EU/1/09/508/007 – 10 buteliukų pakuotė

EU/1/09/508/008 – 100 buteliukų pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Synflorix injekcinė suspensija
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė (0,5 ml)

6. KITA

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
DAUGIADOZIS BUTELIUKAS (DVIEJŲ DOZIŲ), 100 BUTELIUKŲ PAKUOTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Synflorix injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje
Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 0,5 ml dozėje yra 1 mikrogramas 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 ir 23F serotipų ir 3 mikrogramai 4, 18C ir 19F serotipų polisacharidų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija

100 daugiadozių buteliukų (buteliuke yra 2 dozės, vienoje dozėje yra 0,5 ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į raumenis.
Prieš vartojimą vakciną palaikyti kambario temperatūroje.
Prieš vartojimą gerai suplakti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, turinį suvartoti per 6 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/508/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
DAUGIADOZIO BUTELIUKO ((DVIEJŲ DOZIŲ) ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Synflorix injekcija
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 dozės (po 0,5 ml dozėje)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Synflorix injekcinė suspensija užpildytame švirkšte Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš paskiepijant Jūsų vaiką vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix
3. Kaip vartoti Synflorix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synflorix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas

Synflorix yra pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina. Jūsų vaikui šią vakciną sušvirkš gydytojas arba slaugytoja.

Šia vakcina siekiama apsaugoti nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikius ir vaikus nuo: bakterijų, vadinamų *Streptococcus pneumoniae*. Šios bakterijos gali sukelti sunkias ligas, įskaitant meningitą, sepsį ir bakteriemiją (bakterijos kraujyje), taip pat ausų infekcines ligas ar plaučių uždegimą.

Kaip veikia Synflorix

Synflorix padeda organizmui gaminti antikūnus. Antikūnai yra imuninės sistemos dalis, kuri padės vaiko organizmui apsisaugoti nuo šių ligų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix

Synflorix vartoti negalima:

- jeigu vaikui kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas;
- jeigu vaikas serga sunkia infekcine liga, kuri pasireiškia didele kūno temperatūra (didesne kaip 38 °C). Jeigu vaikui yra ši būklė, vakcinaciją reikia atidėti, kol vaikas pradės jaustis geriau. Lengva infekcija (pvz., sloga) problemų kelti neturėtų. Vis dėlto pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Jeigu Jūsų vaikui yra anksčiau nurodytų aplinkybių, Synflorix vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Synflorix:

- jeigu vaikui yra kraujavimo sutrikimų arba greitai atsiranda mėlynių.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus galimas apalpimas po arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl, jeigu Jūsų vaikas anksčiau buvo apalpęs nuo injekcijos, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Synflorix, kaip ir visos vakcinos, ne visiems skiepytiems vaikams gali sukelti visišką apsaugą.

Synflorix apsaugo tik nuo tų infekcijų, kurias sukelia bakterijos, nuo kurių sukurta vakcina.

Vaikams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi (pavyzdžiui, dėl ŽIV infekcijos arba gydymo imuninę sistemą slopinančiais preparatais), Synflorix nauda gali būti mažesnė.

Jeigu abejojate, prieš vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiti vaistai ir Synflorix

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, arba neseniai buvo paskiepytas kita vakcina, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Synflorix poveikis gali susilpnėti, jeigu vaikas vartoja vaistų, kurie veikia imuninės sistemos gebėjimą kovoti su infekcija.

Synflorix galima vartoti kartu su kitomis vakcinomis, kuriomis skiepijama vaikystėje, pavyzdžiui, vakcinomis nuo difterijos, stabligės, kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, geriamąja ar inaktyvuota poliomielite, hepatito B, tymų, kiaulytės ir raudonukės, vėjaraupių, geriamąja rotaviruso vakcina bei konjuguota C serotipo ir A, C, W-135, Y serotipų meningokokų vakcina. Kiekvieną vakciną reikia švirkšti į skirtingą vietą.

Gydytojas gali nurodyti vaikui, prieš arba iš karto po Synflorix suleidimo, vartoti paracetamolį ar kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės palengvinti kai kurių Synflorix šalutinių poveikių (karščiavimą). Vis dėlto jeigu vaikas vartojo paracetamolį, apsauga nuo pneumokokų sukeltų ligų gali būti silpnesnė (nežinoma, ar pasireikštų toks poveikis, jeigu būtų skiriami kiti vaistai nuo karščiavimo (ne paracetamolis)).

Synflorix sudėtyje yra natrio

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Synflorix

Kaip vartoti Synflorix

Synflorix visada reikia švirkšti į raumenis. Paprastai ši vakcina švirkščiamą į šlaunį arba žastą.

Kiek vakcinos švirkšti

Paprastai, atsižvelgiant į galiojančias rekomendacijas, vaikui (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus) skiriamas 4 vakcinos dozių kursas arba sveikatos priežiūros specialistas gali skirti kitokią dozavimo schemą. Svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojos nurodymų ir užbaigti injekcijų kursą.

- Vakcina turi būti švirkščiamą ne dažniau kaip kas vieną mėnesį, išskyrus paskutinįją injekciją, kuri turi būti suleista ne anksčiau kaip praėjus 6 mėnesiams po trečiosios injekcijos.
- Pirmąją dozę galima sušvirkšti po 6 gyvenimo savaitės.
- Bus nurodyta, kada vaikui atvykti kitų dozių sušvirkštimui.

Prieš laiką gimę kūdikiams (gimę tarp 27-os ir 37-os nėštumo savaitės)

Kūdikiui (nuo 2 iki 6 mėnesių amžiaus) bus suleistos trys injekcijos, tarp kiekvienos dozės darant ne trumpesnę kaip vieno mėnesio pertrauką. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po paskutiniosios injekcijos, kūdikiui bus suleista papildoma injekcija (revakcinacijos dozė).

7-11 mėnesių kūdikiams turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Vakcina turi būti švirkščijama ne dažniau kaip kas vieną mėnesį. Trečioji dozė turi būti sušvirkšta antraisiais gyvenimo metais ir ne greičiau kaip po dviejų mėnesių.

Vaikams (nuo 12 mėnesių iki 5 metų) turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Tarp pirmos ir antros dozės švirkštimo turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.

Jeigu buvo praleista Synflorix dozė

Jeigu vaikas praleido injekciją, svarbu susitarti dėl kito apsilankymo. Taip elgtis reikia dėl to, kad galėtumėte aptarti su gydytoju, kokios priemonės būtinos, kad apsaugotumėte savo vaiką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šią vakciną, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- skausmas, paraudimas ir patinimas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- kūno temperatūros padidėjimas iki 38 °C ar daugiau (karščiavimas);
- mieguistumas;
- dirglumas;
- apetito nebuvimas.

Dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- sukietėjimas vakcinų sušvirkštimo vietoje.

Nedažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinų dozių)

- niežulys, kraujo krešuliai, kraujavimas ar nedidelis gumbas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- pykinimas, viduriavimas ar šleikštulys (vėmimas);
- neįprastas verkimas;
- trumpalaikis kvėpavimo sustojimas (apnėja) prieš laiką gimusiems kūdikiams (28 nėštumo savaitę ar anksčiau);
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- išplitęs galūnės, į kurią buvo injekuojama, tinimas kartais apimantis gretimą sąnarį;
- dilgėlinė.

Retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 1000 vakcinų dozių)

- traukuliai, esant normaliai temperatūrai ar dėl padidėjusios temperatūros (karščiavimas);
- alerginės reakcijos, pavyzdžiui, odos alergija;
- ūminis kraujotakos nepakankamumas (staigus raumenų suglebimas), sąmonės netekimo arba sąmonės pritemimo epizodai, odos blyškumas arba melsvas odos atspalvis.

Labai retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vakcinų dozių)

- sunkios alerginės reakcijos, kurias galima atpažinti pagal:
 - iškilųjį niežtintįjį išbėrimą (dilgėlinę);
 - patinimą, apimantį veidą ar burną (angioneurozinė edema), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;

- ūminį kraujotakos nepakankamumą.
- Šios reakcijos paprastai pasireiškia dar neišėjus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.
- Kawasaki (Kawasaki) liga (pagrindiniai šios ligos simptomai yra, pavyzdžiui: karščiavimas, odos bėrimas, limfmazgių padidėjimas, burnos ir gerklės gleivinių uždegimas ir bėrimas).

Revakcinacija Synflorix gali būti susijusi su šalutinio poveikio rizikos padidėjimu. Vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams, skausmo injekcijos vietoje rizika gali didėti didėjant amžiui.

Pernelyg anksti gimę kūdikiai (gimę 28-tą nėštumo savaitę ar anksčiau) per pirmas 2-3 paras po vakcinacijos gali kvėpuoti rečiau nei įprastai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Synflorix

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Synflorix sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra:
0,5 ml dozėje yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
- ¹ adsorbuota aliuminio fosfatu 0,5 miligramo Al³⁺
- ² konjuguota su nešančiuoju D baltymu (iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramų
- ³ konjuguota su stabilgės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų
- ⁴ konjuguota su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Synflorix išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.
- Synflorix yra tiršta, balta suspensija.
- Tiekiami Synflorix užpildyti švirkštai su adata ar be adatų. Pakuotėje yra 1, 10 arba 50 švirkštų.
- Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Laikant užpildytus švirkštus, gali atsirasti baltų nuosėdų, plaukiojančių skaidriame permatome skystyje. Tai nerodo, kad vakcina sugedo.

Prieš suplakant ir po suplakimo, prieš švirkščiant vakciną, užpildyto švirkšto turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir (arba) ar normali suspensijos išvaizda. Jeigu yra nurodytų pokyčių, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti.

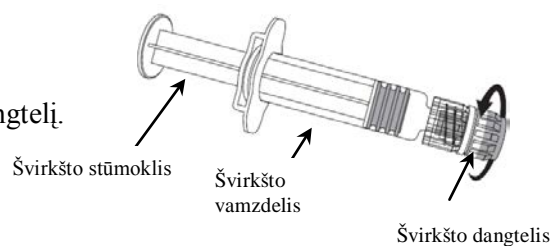
Vakcina skirta vartoti tik į raumenis. Vakciną negalima švirkšti į kraujagyslę.

Jeigu Synflorix skiriama su kitomis vakcinomis, reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą.

Synflorix negalima maišyti su kitomis vakcinomis.

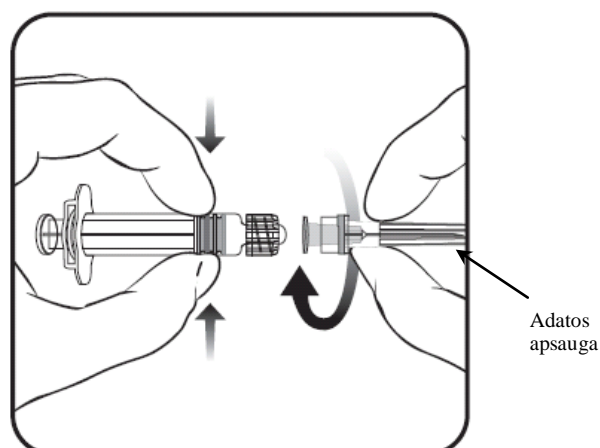
Užpildytuose švirkštuose tiekiamos vakcinų vartojimo instrukcijos

1. Viena ranka laikydami švirkšto **vamzdelį** (stengtis nelaikyti už švirkšto stūmoklio), sukdami prieš laikrodžio rodyklę, nusukite švirkšto dangtelį.



2. Norėdami uždėti ant švirkšto adatą, adatą sukite pagal laikrodžio rodyklę ant švirkšto tol, kol pajusite, kad ji nejuda.

3. Nuimkite adatos apsaugą, kuri kartais gali būti standoka.



Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Synflorix injekcinė suspensija

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš paskiepijant Jūsų vaiką vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix
3. Kaip vartoti Synflorix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synflorix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas

Synflorix yra pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina. Jūsų vaikui šią vakciną sušvirkš gydytojas arba slaugytoja.

Šia vakcina siekiama apsaugoti nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikius ir vaikus nuo: bakterijų, vadinamų *Streptococcus pneumoniae*. Šios bakterijos gali sukelti sunkias ligas, įskaitant meningitą, sepsį ir bakteriemiją (bakterijos kraujyje), taip pat ausų infekcines ligas ar plaučių uždegimą.

Kaip veikia Synflorix

Synflorix padeda organizmui gaminti antikūnus. Antikūnai yra imuninės sistemos dalis, kuri padeda vaiko organizmui apsisaugoti nuo šių ligų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix

Synflorix vartoti negalima:

- jeigu vaikui kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas;
- jeigu vaikas serga sunkia infekcine liga, kuri pasireiškia didele kūno temperatūra (didesne kaip 38 °C). Jeigu vaikui yra ši būklė, vakcinaciją reikia atidėti, kol vaikas pradės jaustis geriau. Lengva infekcija (pvz., sloga) problemų kelti neturėtų. Vis dėlto pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Jeigu Jūsų vaikui yra anksčiau nurodytų aplinkybių, Synflorix vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Synflorix:

- jeigu vaikui yra kraujavimo sutrikimų arba greitai atsiranda mėlynių.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus galimas apalpimas po arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl, jeigu Jūsų vaikas anksčiau buvo apalpęs nuo injekcijos, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Synflorix, kaip ir visos vakcinos, ne visiems skiepytiems vaikams gali sukelti visišką apsaugą.

Synflorix apsaugo tik nuo tų infekcijų, kurias sukelia bakterijos, nuo kurių sukurta vakcina.

Vaikams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi (pavyzdžiui, dėl ŽIV infekcijos arba gydymo imuninę sistemą slopinančiais preparatais), Synflorix nauda gali būti mažesnė.

Jeigu abejojate, prieš vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiti vaistai ir Synflorix

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, arba neseniai buvo paskiepytas kita vakcina, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Synflorix poveikis gali susilpnėti, jeigu vaikas vartoja vaistų, kurie veikia imuninės sistemos gebėjimą kovoti su infekcija.

Synflorix galima vartoti kartu su kitomis vakcinomis, kuriomis skiepijama vaikystėje, pavyzdžiui, vakcinomis nuo difterijos, stabligės, kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, geriamąja ar inaktyvuota poliomielite, hepatito B, tymų, kiaulytės ir raudonukės, vėjaraupių, geriamąja rotaviruso vakcina bei konjuguota C serotipo ir A, C, W-135, Y serotipų meningokokų vakcina. Kiekvieną vakciną reikia švirkšti į skirtingą vietą.

Gydytojas gali nurodyti vaikui, prieš arba iš karto po Synflorix suleidimo, vartoti paracetamolį ar kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės palengvinti kai kurių Synflorix šalutinių poveikių (karščiavimą). Vis dėlto jeigu vaikas vartojo paracetamolį, apsauga nuo pneumokokų sukeltų ligų gali būti silpnesnė (nežinoma, ar pasireikštų toks poveikis, jeigu būtų skiriami kiti vaistai nuo karščiavimo (ne paracetamolis)).

Synflorix sudėtyje yra natrio

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Synflorix

Kaip vartoti Synflorix

Synflorix visada reikia švirkšti į raumenis. Paprastai ši vakcina švirkščiamą į šlaunį arba žastą.

Kiek vakcinos švirkšti

Paprastai, atsižvelgiant į galiojančias rekomendacijas, vaikui (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus) skiriamas 4 vakcinos dozių kursas arba sveikatos priežiūros specialistas gali skirti kitokią dozavimo schemą. Svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojos nurodymų ir užbaigti injekcijų kursą.

- Vakcina turi būti švirkščiamą ne dažniau kaip kas vieną mėnesį, išskyrus paskutinįją injekciją, kuri turi būti suleista ne anksčiau kaip praėjus 6 mėnesiams po trečiosios injekcijos.
- Pirmąją dozę galima sušvirkšti po 6 gyvenimo savaitės.
- Bus nurodyta, kada vaikui atvykti kitos dozės sušvirkštimui.

Prieš laiką gimę kūdikiai (gimę tarp 27-os ir 37-os nėštumo savaitės)

Kūdikiui (nuo 2 iki 6 mėnesių amžiaus) bus suleistos trys injekcijos, tarp kiekvienos dozės darant ne trumpesnę kaip vieno mėnesio pertrauką. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po paskutiniosios injekcijos, kūdikiui bus suleista papildoma injekcija (revakcinacijos dozė).

7-11 mėnesių kūdikiams turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Vakcina turi būti švirkščijama ne dažniau kaip kas vieną mėnesį. Trečioji dozė turi būti sušvirkšta antraisiais gyvenimo metais ir ne greičiau kaip po dviejų mėnesių.

Vaikams (nuo 12 mėnesių iki 5 metų) turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Tarp pirmos ir antros dozės švirkštimo turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.

Jeigu buvo praleista Synflorix dozė

Jeigu vaikas praleido injekciją, svarbu susitarti dėl kito apsilankymo. Taip elgtis reikia dėl to, kad galėtumėte aptarti su gydytoju, kokios priemonės būtinos, kad apsaugotumėte savo vaiką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šią vakciną, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- skausmas, paraudimas ir patinimas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- kūno temperatūros padidėjimas iki 38 °C ar daugiau (karščiavimas);
- mieguistumas;
- dirglumas;
- apetito nebuvimas.

Dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- sukietėjimas vakcinų sušvirkštimo vietoje.

Nedažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinų dozių)

- niežulys, kraujo krešuliai, kraujavimas ar nedidelis gumbas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- pykinimas, viduriavimas ar šleikštulys (vėmimas);
- neįprastas verkimas;
- trumpalaikis kvėpavimo sustojimas (apnėja) prieš laiką gimusiems kūdikiams (28 nėštumo savaitę ar anksčiau);
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- išplitęs galūnės, į kurią buvo injekuojama, tinimas kartais apimantis gretimą sąnarį
- dilgėlinė.

Retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 1000 vakcinų dozių)

- traukuliai, esant normaliai temperatūrai ar dėl padidėjusios temperatūros (karščiavimas);
- alerginės reakcijos, pavyzdžiui, odos alergija;
- ūminis kraujotakos nepakankamumas (staigus raumenų suglebimas), sąmonės netekimo arba sąmonės pritemimo epizodai, odos blyškumas arba melsvas odos atspalvis.

Labai retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vakcinų dozių)

- sunkios alerginės reakcijos, kurias galima atpažinti pagal:
 - iškilųjį niežtintįjį išbėrimą (dilgėlinę);
 - patinimą, apimantį veidą ar burną (angioneurozinė edema), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;

- ūminį kraujotakos nepakankamumą.
- Šios reakcijos paprastai pasireiškia dar neišėjus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.
- Kawasaki (*Kawasaki*) liga (pagrindiniai šios ligos simptomai yra, pavyzdžiui: karščiavimas, odos bėrimas, limfmazgių padidėjimas, burnos ir gerklės gleivinių uždegimas ir bėrimas).

Revakcinacija Synflorix gali būti susijusi su šalutinio poveikio rizikos padidėjimu. Vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams, skausmo injekcijos vietoje rizika gali didėti didėjant amžiui.

Pernelyg anksti gimę kūdikiai (gimę 28-tą nėštumo savaitę ar anksčiau) per pirmas 2-3 paras po vakcinacijos gali kvėpuoti rečiau nei įprastai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Synflorix

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Synflorix sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra:

0,5 ml dozėje yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas

¹ adsorbuota ant aliuminio fosfato 0,5 miligramo Al³⁺

² konjuguota su nešančiuoju D baltymu (iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramų

³ konjuguota su stabligės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų

⁴ konjuguota su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Synflorix išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Injekcinė suspensija.
- Synflorix yra tiršta, balta suspensija.
- Tiekiami Synflorix buteliukai, pakuotėje yra 1, 10 arba 100 buteliukų.
- Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Laikant buteliukus, gali atsirasti baltų nuosėdų, plaukiojančių skaidriame permatome skystyje. Tai nerodo, kad vakcina sugedo.

Prieš suplakant ir po suplakimo, prieš švirkščiant vakciną, buteliuko turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir (arba) ar normali suspensijos išvaizda. Jeigu yra nurodytų pokyčių, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti.

Vakcina skirta vartoti tik į raumenis. Vakcinos negalima švirkšti į kraujagyslę.

Jeigu Synflorix skiriama su kitomis vakcinomis, reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą.

Synflorix negalima maišyti su kitomis vakcinomis. Jeigu vakcinos dozę reikia ištraukti į švirkštą, adatą, skirtą ištraukimui, po to reikia pakeisti adata, tinkama injekcijai į raumenis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Synflorix injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš paskiepijant Jūsų vaiką vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Ši vakcina skirta tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix
3. Kaip vartoti Synflorix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Synflorix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Synflorix ir kam jis vartojamas

Synflorix yra pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina. Jūsų vaikui šią vakciną sušvirkš gydytojas arba slaugytoja.

Šia vakcina siekiama apsaugoti nuo 6 savaičių iki 5 metų kūdikius ir vaikus nuo: bakterijų, vadinamų *Streptococcus pneumoniae*. Šios bakterijos gali sukelti sunkias ligas, įskaitant meningitą, sepsį ir bakteriemiją (bakterijos kraulyje), taip pat ausų infekcines ligas ar plaučių uždegimą.

Kaip veikia Synflorix

Synflorix padeda organizmui gaminti antikūnus. Antikūnai yra imuninės sistemos dalis, kuri padeda vaiko organizmui apsisaugoti nuo šių ligų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Synflorix

Synflorix vartoti negalima:

- jeigu vaikui kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: niežintis odos išbėrimas, dusulys ir veido ar liežuvio patinimas;
- jeigu vaikas serga sunkia infekcine liga, kuri pasireiškia didele kūno temperatūra (didesne kaip 38 °C). Jeigu vaikui yra ši būklė, vakcinaciją reikia atidėti, kol vaikas pradės jaustis geriau. Lengva infekcija (pvz., sloga) problemų kelti neturėtų. Vis dėlto pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Jeigu Jūsų vaikui yra anksčiau nurodytų aplinkybių, Synflorix vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Synflorix:

- jeigu vaikui yra kraujavimo sutrikimų arba greitai atsiranda mėlynių.

Vaikams nuo 2 metų amžiaus galimas apalpimas po arba netgi prieš bet kokią injekciją adata. Todėl, jeigu Jūsų vaikas anksčiau buvo apalpęs nuo injekcijos, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Synflorix, kaip ir visos vakcinos, ne visiems skiepytiems vaikams gali sukelti visišką apsaugą.

Synflorix apsaugo tik nuo tų infekcijų, kurias sukelia bakterijos, nuo kurių sukurta vakcina.

Vaikams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi (pavyzdžiui, dėl ŽIV infekcijos arba gydymo imuninę sistemą slopinančiais preparatais), Synflorix nauda gali būti mažesnė.

Jeigu abejojate, prieš vartojant Synflorix, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiti vaistai ir Synflorix

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, arba neseniai buvo paskiepytas kita vakcina, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Synflorix poveikis gali susilpnėti, jeigu vaikas vartoja vaistų, kurie veikia imuninės sistemos gebėjimą kovoti su infekcija.

Synflorix galima vartoti kartu su kitomis vakcinomis, kuriomis skiepijama vaikystėje, pavyzdžiui, vakcinomis nuo difterijos, stabligės, kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, geriamąja ar inaktyvuota poliomielite, hepatito B, tymų, kiaulytės ir raudonukės, vėjaraupių, geriamąja rotaviruso vakcina bei konjuguota C serotipo ir A, C, W-135, Y serotipų meningokokų vakcina. Kiekvieną vakciną reikia švirkšti į skirtingą vietą.

Gydytojas gali nurodyti vaikui, prieš arba iš karto po Synflorix suleidimo, vartoti paracetamolį ar kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės palengvinti kai kurių Synflorix šalutinių poveikių (karščiavimą). Vis dėlto jeigu vaikas vartojo paracetamolį, apsauga nuo pneumokokų sukeltų ligų gali būti silpnesnė (nežinoma, ar pasireikštų toks poveikis, jeigu būtų skiriami kiti vaistai nuo karščiavimo (ne paracetamolis)).

Synflorix sudėtyje yra natrio

Šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. iš esmės be natrio.

3. Kaip vartoti Synflorix

Kaip vartoti Synflorix

Synflorix visada reikia švirkšti į raumenis. Paprastai ši vakcina švirkščiamą į šlaunį arba žastą.

Kiek vakcinos švirkšti

Paprastai, atsižvelgiant į galiojančias rekomendacijas, vaikui (nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus) skiriamas 4 vakcinos dozių kursas arba sveikatos priežiūros specialistas gali skirti kitokią dozavimo schemą. Svarbu laikytis gydytojo arba slaugytojos nurodymų ir užbaigti injekcijų kursą.

- Vakcina turi būti švirkščiamą ne dažniau kaip kas vieną mėnesį, išskyrus paskutinįją injekciją, kuri turi būti suleista ne anksčiau kaip praėjus 6 mėnesiams po trečiosios injekcijos.
- Pirmąją dozę galima sušvirkšti po 6 gyvenimo savaitės.
- Bus nurodyta, kada vaikui atvykti kitos dozės sušvirkštimui.

Prieš laiką gimę kūdikiai (gimę tarp 27-os ir 37-os nėštumo savaitės)

Kūdikiui (nuo 2 iki 6 mėnesių amžiaus) bus suleistos trys injekcijos, tarp kiekvienos dozės darant ne trumpesnę kaip vieno mėnesio pertrauką. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po paskutiniosios injekcijos, kūdikiui bus suleista papildoma injekcija (revakcinacijos dozė).

7-11 mėnesių kūdikiams turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Vakcina turi būti švirkščijama ne dažniau kaip kas vieną mėnesį. Trečioji dozė turi būti sušvirkšta antraisiais gyvenimo metais ir ne greičiau kaip po dviejų mėnesių.

Vaikams (nuo 12 mėnesių iki 5 metų) turi būti sušvirkštos 2 vakcinų dozės. Tarp pirmos ir antros dozės švirkštimo turi būti ne trumpesnė kaip 2 mėnesių pertrauka.

Jeigu buvo praleista Synflorix dozė

Jeigu vaikas praleido injekciją, svarbu susitarti dėl kito apsilankymo. Taip elgtis reikia dėl to, kad galėtumėte aptarti su gydytoju, kokios priemonės būtinos, kad apsaugotumėte savo vaiką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šią vakciną, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- skausmas, paraudimas ir patinimas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- kūno temperatūros padidėjimas iki 38 °C ar daugiau (karščiavimas);
- mieguistumas;
- dirglumas;
- apetito nebuvimas.

Dažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinų dozių)

- sukietėjimas vakcinų sušvirkštimo vietoje.

Nedažnai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinų dozių)

- niežulys, kraujo krešuliai, kraujavimas ar nedidelis gumbas vakcinų sušvirkštimo vietoje;
- pykinimas, viduriavimas ar šleikštulys (vėmimas);
- neįprastas verkimas;
- trumpalaikis kvėpavimo sustojimas (apnėja) prieš laiką gimusiems kūdikiams (28 nėštumo savaitę ar anksčiau);
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- išplitęs galūnės, į kurią buvo injekuojama, tinimas kartais apimantis gretimą sąnarį;
- dilgėlinė.

Retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 1000 vakcinų dozių)

- traukuliai, esant normaliai temperatūrai ar dėl padidėjusios temperatūros (karščiavimas);
- alerginės reakcijos, pavyzdžiui, odos alergija;
- ūminis kraujotakos nepakankamumas (staigus raumenų suglebimas), sąmonės netekimo arba sąmonės pritemimo epizodai, odos blyškumas arba melsvas odos atspalvis.

Labai retai (gali pasireikšti sušvirkštus ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vakcinų dozių)

- sunkios alerginės reakcijos, kurias galima atpažinti pagal:
 - iškilųjį niežtintįjį išbėrimą (dilgėlinę);
 - patinimą, apimantį veidą ar burną (angioneurozinė edema), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;

- ūminį kraujotakos nepakankamumą;
Šios reakcijos paprastai pasireiškia dar neišėjus iš gydytojo priimamojo. Vis dėlto, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.
- Kawasaki (Kawasaki) liga (pagrindiniai šios ligos simptomai yra, pavyzdžiui: karščiavimas, odos bėrimas, limfmazgių padidėjimas, burnos ir gerklės gleivinių uždegimas ir bėrimas).

Revakcinacija Synflorix gali būti susijusi su šalutinio poveikio rizikos padidėjimu.
Vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams, skausmo injekcijos vietoje rizika gali didėti didėjant amžiui.

Pernelyg anksti gimę kūdikiai (gimę 28-tą nėštumo savaitę ar anksčiau) per pirmas 2-3 paras po vakcinacijos gali kvėpuoti rečiau nei įprastai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Synflorix

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2°C-8°C).
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Synflorix sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra:

0,5 ml dozėje yra:

1 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
4 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
5 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
6B ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
7F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
9V ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
14 ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas
18C ^{1,3} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
19F ^{1,4} serotipo pneumokokų polisacharidas	3 mikrogramai
23F ^{1,2} serotipo pneumokokų polisacharidas	1 mikrogramas

¹ adsorbuota ant aliuminio fosfato 0,5 miligramo Al³⁺

² konjuguoto su nešančiuoju D baltymu (išskirtu iš netipuojamo *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramų

³ konjuguoto su stabligės toksoido nešančiuoju baltymu 5-10 mikrogramų

⁴ konjuguoto su difterijos toksoido nešančiuoju baltymu 3-6 mikrogramai

- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Synflorix išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje.
- Tiršta, balta suspensija.
- Tiekiami 2 dozių Synflorix buteliukai, pakuotėje yra 100 buteliukų.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700

Polska

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

es-ci@gsk.com

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Laikant buteliukus, gali atsirasti baltų nuosėdų, plaukiojančių skaidriame permatome skystyje. Tai nerodo, kad vakcina sugedo.

Prieš suplakant ir po suplakimo, prieš švirkščiant vakciną, buteliuko turinį reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir (arba) ar normali suspensijos išvaizda. Jeigu yra nurodytų pokyčių, vakciną reikia sunaikinti.

Prieš vartojant, vakciną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Prieš vartojant, vakciną reikia gerai suplakti. Pirmą kartą atidarytos daugiadozės talpyklės turinį rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Jeigu preparatas iš karto nesuvartojamas, vakciną reikia laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Jeigu talpyklės turinys per 6 valandas nesuvartojamas, vakciną reikia sunaikinti.

Vartojant vakciną iš daugiadozės talpyklės, kiekvieną 0,5 mg dozę reikia ištraukti sterilia adata ir švirkštu. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad nebūtų užterštas talpyklės turinys.

Vakcina skirta vartoti tik į raumenis. Vakcinos negalima švirkšti į kraujagyslę.

Jeigu Synflorix skiriama su kitomis vakcinomis, reikia pasirinkti kitą injekcijos vietą.

Synflorix negalima maišyti su kitomis vakcinomis. Jeigu vakcinos dozę reikia ištraukti į švirkštą, adata, skirtą ištraukimui, po to reikia pakeisti adata, tinkama injekcijai į raumenis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.