

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i multidosebeholder (4 doser)

Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (0,5 ml) inneholder:

Pneumokokk polysakkarid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbert til aluminiumfosfat 0,5 milligram Al³⁺ totalt

² konjugert til protein D (fra ikke-typbar *Haemophilus influenzae*)-bærerprotein 9–16 mikrogram

³ konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein 5–10 mikrogram

⁴ konjugert til difteritoksoid-bærerprotein 3–6 mikrogram

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Uklar, hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn og barn fra 6 uker opp til 5 års alder. Se punkt 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Synflorix bør brukes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger der det er tatt hensyn til følgene av pneumokokksykdom hos ulike aldersgrupper samt variasjoner i epidemiologi i ulike geografiske områder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsskjema for Synflorix skal være i overensstemmelse med offisielle anbefalinger. Det anbefales at personer som får første dose med Synflorix fullfører vaksinasjonsskjemaet med Synflorix.

Spedbarn fra 6 uker til 6 måneder

Tre-dose primærvaksinasjonsskjema

Anbefalt vaksinasjonsskjema for å oppnå optimal beskyttelse, består av fire doser hver av 0,5 ml. Skjema for primærvaksinasjon hos spedbarn består av tre doser hvor den første dosen vanligvis gis ved 2 måneders alder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder. En boosterdose (fjerde dose) er anbefalt minst 6 måneder etter den siste primære dosen og kan gis fra 9 måneders alder (fortrinnsvis mellom 12 og 15 måneders alder) (se punkt 4.4 og 5.1).

To-dose primærvaksinasjonsskjema

Alternativt dersom Synflorix gis som en del av et rutinemessig barnevaksinasjonsprogram, kan et vaksinasjonsskjema bestående av tre doser hver av 0,5 ml gis. Den første dosen kan gis så tidlig som fra 6 ukers alder med en andre dose 2 måneder senere. En boosterdose (tredje dose) er anbefalt minst 6 måneder etter den siste primære dosen og kan gis fra 9 måneders alder (fortrinnsvis mellom 12 og 15 måneders alder) (se punkt 5.1).

Premature nyfødte spedbarn (født mellom 27.–36. uke av svangerskapet)

Hos premature spedbarn født etter minst 27 uker av svangerskapet, er anbefalt vaksinasjonsskjema fire doser hver av 0,5 ml. Skjema for primærvaksinasjon hos spedbarn består av tre doser hvor den første dosen vanligvis gis ved 2 måneders alder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En boosterdose (fjerde dose) er anbefalt minst 6 måneder etter den siste primære dosen (se punkt 4.4 og 5.1).

Uvaksinerte spedbarn og barn $\geq$ 7 måneder gamle

- spedbarn i alder 7–11 måneder: Vaksinasjonsskjema består av to primære doser av 0,5 ml med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En boosterdose (tredje dose) er anbefalt i andre leveår med et intervall på minst 2 måneder etter den siste primære dosen.
- barn i alder 12 måneder–5 år: Vaksinasjonsskjema består av to doser av 0,5 ml med et intervall på minst 2 måneder mellom dosene.

Spesielle populasjoner

Hos individer med underliggende tilstander som gjør dem predisponert for pneumokokksykdom (som Humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon, sigdcellesykdom (SCD),) eller manglende miltfunksjon), Synflorix kan gis etter skjemaer beskrevet over unntatt at et 3-dose skjema bør gis som en primær vaksinasjon hos barn som starter vaksinerings fra 6 uker til 6 måneders alder (se punkt 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn eldre enn 5 år er ikke etablert.

Bruk av Synflorix og andre pneumokokk konjugatvaksiner

Begrensede kliniske data er tilgjengelige for bruken av både Synflorix og 13-valent pneumokokk konjugatvaksine (PCV13) i immuniseringen hos en person (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis intramuskulært. Anbefalt injeksjonssted er anterolateralt i låret hos spedbarn eller i deltoidmuskel i overarm hos yngre barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller mot noen av bærerproteinene.

Som ved andre vaksiner bør vaksinasjon med Synflorix utsettes hos personer som lider av en akutt, alvorlig febersykdom. En lett infeksjon, som en forkjølelse, er imidlertid ikke grunn for utsettelse av vaksinasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Før immunisering

Som med alle injiserbare vaksiner skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk reaksjon oppstår etter administrasjon av vaksinen.

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåkning i 48–72 timer bør vurderes ved primærvaksinasjon av svært premature spedbarn (født $\leq$ 28. uke i svangerskapet) og spesielt for de med en tidligere historie av respiratorisk umodenhet. Siden fordelene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, bør vaksinasjonen gjennomføres og ikke utsettes.

Synflorix skal ikke under noen omstendigheter administreres intravaskulært eller intradermalt. Det foreligger ikke data vedrørende subkutan administrering av Synflorix.

Hos barn fra 2 års alder kan synkope (besvimelse) forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksineringsomgang som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

Som med andre vaksiner som gis intramuskulært bør Synflorix gis med forsiktighet til individer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelser da blødning kan oppstå etter intramuskulær injeksjon hos disse individene.

Informasjon om beskyttelse gitt av vaksinen

Offentlige anbefalinger for vaksinasjon mot difteri, tetanus og *Haemophilus influenzae* type b bør også følges.

Det er ikke tilstrekkelig bevis for at Synflorix beskytter mot andre pneumokokkserotyper enn de som er inkludert i vaksinen, unntatt den kryssreagerende serotypen 19A (se punkt 5.1), eller mot akapsulær *Haemophilus influenzae*. Synflorix gir ikke beskyttelse mot andre mikroorganismer.

Som med enhver vaksine er det mulig at ikke alle som er vaksinert med Synflorix oppnår beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom, pneumoni eller otitis media forårsaket av serotypene i vaksinen og den kryssreagerende serotypen 19A. I tillegg, siden otitis media og pneumoni er forårsaket av mange andre mikroorganismer enn *Streptococcus pneumoniae* serotypene i vaksinen, så er det forventet at den totale

beskyttelse mot disse sykdommene er begrenset og vesentlig lavere enn beskyttelse mot invasiv sykdom forårsaket av serotypene i vaksinen og serotype 19A (se punkt 5.1).

I kliniske studier, induerte Synflorix en immunrespons mot alle ti serotypene i vaksinen, men størrelsen på immunresponsen varierte mellom serotypene. Den funksjonelle immunresponsen mot serotype 1 og 5 var lavere enn responsen mot alle de andre vaksineserotypene. Det er ikke kjent om en lavere funksjonell immunrespons mot serotype 1 og 5 vil resultere i en lavere beskyttende effekt mot invasiv sykdom, pneumoni eller otitis media forårsaket av disse serotypene (se punkt 5.1).

Barn bør følge det doseringsregime for Synflorix som passer med barnets alder når vaksinasjonsserien påbegynnes (se punkt 4.2).

Immunosuppressiv behandling og immunsvikt

Barn med svekket immunrespons, som enten skyldes immunosuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infeksjon, prenatal anti-retroviral og/eller hiv-terapi, eller andre årsaker kan få redusert antistoffresponser ved vaksinasjon.

Sikkerhets- og immunogenisitetsdata er tilgjengelig hos hiv-infiserte barn (asymptomatiske eller med milde symptomer i følge WHO klassifisering), hiv-negative barn født av hiv-positive mødre, barn med sigdcellesykdom og barn med manglende miltfunksjon (se punkt 4.8 og 5.1). Sikkerhet og immunogenisitetsdata for Synflorix er ikke tilgjengelig for individer i andre spesifikke immunsupprimerte grupper og vaksinasjon må vurderes på individuell basis (se punkt 4.2).

Bruken av pneumokokk konjugatvaksine erstatter ikke bruken av 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine i barn ≥ 2 år med tilstander (som for eksempel sigdcellesykdom, asplenia, hiv infeksjon, kronisk sykdom eller som har andre immunsupprimerte tilstander) som medfører en høyere risiko for invasiv sykdom forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*. Når anbefalt så bør barn i risikogruppen som er ≥ 24 måneder og allerede primet med Synflorix få 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine.

Intervallet mellom pneumokokk konjugatvaksinen (Synflorix) og den 23-valente pneumokokkpolysakkaridvaksinen bør ikke være mindre enn 8 uker. Det er ingen data tilgjengelig som indikerer at administrasjon av pneumokokkpolysakkaridvaksine til barn som er primet med Synflorix kan resultere i hyporesponsivitet mot ytterligere doser av pneumokokkpolysakkaridvaksine eller pneumokokk konjugatvaksine.

Profylaktisk bruk av antipyretika

Profylaktisk administrasjon av antipyretika før eller umiddelbart etter vaksinasjon kan redusere forekomst og intensitet på febrile reaksjoner i forbindelse med vaksinasjon. Kliniske data generert med paracetamol og ibuprofen tyder på at profylaktisk bruk av paracetamol kan redusere feberraten, mens profylaktisk bruk av ibuprofen viste begrenset effekt i å redusere feberrate. De kliniske dataene tyder på at paracetamol kan redusere immunresponsen mot Synflorix, men klinisk relevans av denne observasjonen er ikkekjent.

Profylaktisk bruk av antipyretiske medisiner anbefales:

- for alle barn som får Synflorix samtidig med vaksiner som inneholder helcelle kikhostebakterier på grunn av høyere forekomst av febrile reaksjoner (se punkt 4.8).
- for barn med krampesykdommer eller tidligere historie med feberkramper.

Antipyretisk behandling bør initieres i henhold til lokale behandlingsrutiner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk sammen med andre vaksiner

Synflorix kan gis sammen med følgende monovalente eller kombinasjonsvaksiner [inkludert DTPa-HBV-IPV/Hib og DTPw-HBV/Hib]: vaksine mot difteri, tetanus og kikhoste (acellulær) (DTPa), vaksine mot hepatitt B (HBV), vaksine mot polio (inaktivert) (IPV), vaksine mot *Haemophilus influenzae* type b (Hib), vaksine mot difteri, tetanus, og kikhoste(helcelle) (DTPw), vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder (MMR), vaksine mot vannkopper (V), vaksine mot meningokokkinfeksjon serogruppe C (konjugat)(CRM₁₉₇ og TT konjugater), meningokokkserogruppe A, C, W-135 og Y konjugatvaksine (TT-konjugat), vaksine mot polio (oral) (OPV) og vaksine mot rotavirus (oral). Ulike injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

I kliniske studier er det vist at immunresponsen og sikkerhetsprofilen for vaksiner som gis samtidig med Synflorix ikke ble påvirket, med unntak av responsen mot inaktivert poliovirus type 2, hvor det er observert inkonsistente resultater mellom studier (med serobeskyttelse fra 78% til 100%). I tillegg, når meningokokkserogruppe A, C, W-135 og Y vaksinen (TT-konjugat) ble gitt samtidig med en boosterdose av Synflorix i løpet av andre leveår hos barn som var primet med 3 doser med Synflorix, ble det observert en lavere geometrisk gjennomsnitt antistoffkonsentrasjon (GMC) og opsonofagocytose geometrisk gjennomsnittstiter (OPA-GMT) for en pneumokokkserotype (18 C). Koadministrering påvirket ikke de andre ni pneumokokkserotypene. En økning i antistoffrespons mot Hib-TT konjugat, difteri- og tetanusantigener ble observert. Den kliniske betydning av denne observasjonen er ikke kjent.

Bruk sammen med systemiske immunsuppressive legemidler

Som med andre vaksiner kan det forventes at pasienter som får immunsuppressiv behandling ikke oppnår en tilstrekkelig respons.

Bruk sammen med profylaktisk antipyretika

Kliniske data antyder at profylaktisk administrering av paracetamol, brukt for å redusere hyppigheten av mulige febrile reaksjoner etter vaksiner, kan redusere immunresponsen mot Synflorix. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er imidlertid ikke kjent. Se punkt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Synflorix er ikke beregnet til voksne. Det foreligger ingen kliniske data om bruk under graviditet og amming og det foreligger ingen reproduksjonsstudier i dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderinger av Synflorix ble basert på kliniske studier der det er administrert 63905 doser Synflorix til 22429 friske barn og til 137 premature spedbarn som primærvaksinasjon. 19466 barn og 116 premature spedbarn har fått en boosterdose av Synflorix i andre leveår. Sikkerhet er også studert hos 435 tidligere uvaksinerte barn i alder 2 til 5 år hvorav 285 deltakere fikk 2 doser Synflorix.

I alle studier ble Synflorix gitt samtidig med de vaksiner som er anbefalt til barn.

De vanligste bivirkningene observert hos spedbarn etter primærvaksinasjon var rødhet på injeksjonsstedet og irritabilitet som forekom etter henholdsvis ca. 41% og 55% av alle doser. Etter boostervaksinasjon var de mest vanlige bivirkningene også smerte på injeksjonsstedet og irritabilitet, som forekom etter henholdsvis ca. 51% og 53% av dosene. Flertallet av disse reaksjonene var av mild til moderat alvorlig karakter og var kortvarige.

Det ble ikke sett noen økning i forekomst eller alvorlighetsgrad av bivirkningene ved gjentatte doser i løpet av primærvaksinasjonen.

Lokal reaktogenisitet etter primærvaksinasjon var den samme hos spedbarn < 12 måneder og hos barn > 12 måneder med unntak av smerte på injeksjonsstedet som hadde en høyere forekomst med økende alder: smerte ble rapportert hos mer enn 39% av spedbarna < 12 måneder og hos mer enn 58% av barna > 12 måneder.

Det er mer sannsynlig at barn > 12 måneder som har fått boostervaksinasjon vil oppleve reaksjoner på injeksjonsstedet sammenliknet med spedbarn som har fått en primærvaksinasjonsserie med Synflorix.

Etter catch-up vaksinasjon hos barn i alder 12 til 23 måneder ble urtikaria rapportert oftere (mindre vanlig) enn det som ble observert hos spedbarn ved primær- og boostervaksinasjon.

Reaktogenisiteten var høyere hos barn som fikk helcelle kikhostevaksine samtidig. I en klinisk studie fikk barn enten Synflorix (N = 603) eller 7-valent Prevenar (N = 203) samtidig med en vaksine som inneholdt DTPw. Etter primærvaksinasjonen ble feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og $> 39^{\circ}\text{C}$ rapportert hos henholdsvis 86,1% og 14,7% av barna som fikk Synflorix og hos 82,9% og 11,6% av barna som ble vaksinert med 7-valent Prevenar.

I sammenlikningsstudier er forekomst av lokale og generelle bivirkninger rapportert i løpet av 4 dager etter hver vaksinedose med Synflorix, på samme nivå som etter vaksinasjon med 7-valent Prevenar.

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger (for alle aldersgrupper) har blitt kategorisert etter frekvens.

Frekvens er rapportert som:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Svært sjeldne	($< 1/10\ 000$)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Kliniske studier		
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Allergiske reaksjoner (som eksem, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt)
	Svært sjeldne	Angiødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Mangel på matlyst
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet
	Mindre vanlige	Unormal gråt

Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Søvnhaget
	Sjeldne	Febrile og ikke-febrile kramper
Karsykdommer	Svært sjeldne	Kawsakis sykdom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Apné hos svært premature spedbarn (≤ 28 uker av svangerskapet) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Diaré, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
	Sjeldne	Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ målt rektalt (alder < 2 år), smerte, rødhet, hevelse på injeksjonsstedet.
	Vanlige	Feber $> 39^{\circ}\text{C}$ målt rektalt (alder < 2 år), indurasjon på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Hematom, blødning og klump på injeksjonsstedet
<i>Bivirkninger som i tillegg er rapportert ved boostervaksinasjon etter primærserier og/eller catch-up vaksinasjon:</i>		
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine (alder 2 til 5 år)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme (alder 2 til 5 år)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ målt rektalt (alder 2 til 5 år)
	Mindre vanlige	Feber $> 40^{\circ}\text{C}$ målt rektalt (alder < 2 år), feber $> 39^{\circ}\text{C}$ målt rektalt (alder 2 til 5 år), reaksjoner på injeksjonsstedet slik som hevelse i arm/lår der vaksinen er injisert noen ganger med hevelse av nærliggende ledd, kløe.
Data etter markedsføring		
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Sjeldne	Hypoton-hyporesponsiv episode

Spesielle populasjoner

Sikkerhet av Synflorix ble vurdert hos 83 hiv-positive (hiv+/+) spedbarn (asymptomatiske eller med milde symptomer i følge WHO klassifisering), 101 hiv-negative spedbarn født av hiv-positive mødre (hiv+/-) og 50 spedbarn med sigdcellesykdom (SCD), som fikk primær vaksinasjon. Av disse fikk hhv. 76, 96 og 49 av spedbarna en boosterdose. Sikkerhet av Synflorix ble også vurdert hos 50 barn med SCD som startet vaksinasjon ved 7–11 måneders alder, hvor alle fikk boostervaksinasjon, og hos 50 barn med SCD som startet vaksinasjon ved 12–23 måneders alder. Resultatene antyder en sammenliknbar reaktogenisitet og sikkerhetsprofil av Synflorix mellom disse høyrisikogruppene og friske barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode J07AL52

Epidemiologiske data

De 10 pneumokokkserotypene som er inkludert i denne vaksinen representerer de serotypene som hovedsakelig forårsaker sykdom i Europa og som dekker ca. 56% til 90% av invasiv pneumokokksykdom (IPD) hos barn < 5 år. For denne aldersgruppen utgjør serotype 1, 5 og 7F 3,3% til 24,1% av IPD avhengig av hvilket land og hvilken tidsperiode som er studert.

Pneumoni av ulik etiologi er viktigste årsak til sykkelighet og dødelighet hos barn globalt. I prospektive studier er det estimert at 30-50% av tilfeller av pneumoni er forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*.

Akutt otitis media (AOM) er en vanlig barnesykdom med ulik etiologi. Bakterier kan være ansvarlig for 60-70% av alle kliniske episoder av AOM. *Streptococcus pneumoniae* og ikke typbar *Haemophilus influenzae* (NTHi) er de vanligste bakteriene som forårsaker AOM på verdensbasis.

Effekt ("efficacy og effectiveness") i kliniske studier

I en stor fase III/IV, dobbelblindet, cluster-randomisert, kontrollert klinisk studie i Finland (FinIP), ble barn randomisert i 4 grupper etter de to vaksinasjonsskjemaene [2-dose (3, 5 måneders alder) eller 3-dose (3, 4, 5 måneders alder) primærskjema etterfulgt av en boosterdose ved 11 måneders alder] og de fikk enten Synflorix (2/3 av clustere) eller hepatittvaksiner som kontroll (1/3 av clustere). I catch-up cohortene fikk barn mellom 7–11 måneder som første vaksinedose Synflorix eller hepatitt B kontrollvaksine i henhold til et 2-dose primærskjema etterfulgt av en boosterdose, og barn mellom 12–18 måneder fikk som første vaksinedose 2 doser av enten Synflorix eller hepatitt A kontrollvaksine. Gjennomsnittelig oppfølging fra første vaksinasjon var 24 til 28 måneder for invasiv sykdom og sykehus diagnostisert pneumoni. I en studie ("nested study") ble spedbarn fulgt opp til ca. 21 måneders alder for å vurdere påvirkning på nasofaryngeal bæring og legediagnostisert AOM rapportert av foreldre.

I en stor fase III, randomisert, dobbelblind klinisk studie ("Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS") gjennomført i Argentina, Panama og Colombia, fikk friske spedbarn i alder 6 til 16 uker enten Synflorix eller hepatitt B kontrollvaksine ved 2, 4 og 6 måneders alder etterfulgt av henholdsvis enten Synflorix eller hepatitt A kontrollvaksine ved 15 til 18 måneders alder.

Invasiv pneumokokksykdom (som inkluderer sepsis, meningitt, bakteriell pneumoni og bakteriemi)

Effekt ("Effectiveness/efficacy") hos spedbarnskohort under 7 måneders alder ved innrulling

Vaksineeffekt (VE) ("Effectiveness eller efficacy") ble demonstrert ved at kultur-bekreftet IPD som skyldtes vaksinepneumokokkserotyper ble forhindret når Synflorix ble gitt til spedbarn enten i et 2+1 eller et 3+1 skjema i FinIP eller et 3+1 skjema i COMPAS (se Tabell 1).

Tabell 1. Antall IPD-tilfeller forårsaket av vaksineserotyper og vaksineeffekt "effectiveness" (FinIP) eller "efficacy" (COMPAS) i spedbarn under 7 måneder ved innrulling som fikk minst en vaksinedose (Totale vaksinekohort - spedbarn)

Type IPD	FinIP					COMPAS		
	Antall IPD-tilfeller			VE (95% CI)		Antall IPD-tilfeller		VE (95% CI)
	Synflorix 3+1 skjema	Synflorix 2+1 skjema	Kontroll ⁽²⁾	3+1 skjema	2+1 skjema	Synflorix 3+1 skjema	Kontroll	3+1 skjema
	N 10273	N 10054	N 10200			N 11798	N 11799	
Vaksine serotype IPD ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3; 100)
Serotype 6B IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotype 14 IPD	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPD Invasiv pneumokokksykdom

VE Vaksineeffekt: „effectiveness“ (FinIP) eller „efficacy“ (COMPAS)

N Antall deltagere pr gruppe

CI Konfidensintervall

- (1) I FinIP, med unntak av serotype 6B og 14, inkluderte kulturbekreftede vaksineserotype IPD-tilfeller 7F (1 tilfelle i Synflorix 2+1 clustere), 18C, 19F og 23F (1 tilfelle i hver av kontrollclusterne). I COMPAS ble serotype 5 (2 tilfeller), 18C (4 tilfeller) og 23F (1 tilfelle) oppdaget i kontrollgruppe i tillegg til serotype 6B og 14.
- (2) De 2 gruppene med kontrollcluster med spedbarn ble pooleet
- (3) p-verdi < 0,0001
- (4) p-verdi = 0,0009
- (5) I ATP-kohorten var VE 100% (95% CI: 74,3; 100; 0 versus 16 tilfeller)

I FinIP var den totale vaksineeffekten (VE) mot kulturbekreftet IPD 100% (95% CI: 85,6; 100; 0 versus 14 tilfeller) for 3+1 skjema, 85,8% (95% CI: 49,1; 97,8; 2 versus 14 tilfeller) for 2+1 skjema og 93,0% (95% CI: 74,9-98,9; 2 versus 14 tilfeller) uavhengig av det primære vaksinasjonsskjemaet. I COMPAS var det 66,7% (95% CI: 21,8; 85,9; 7 versus 21 tilfeller).

Effekt av catch-up vaksinerings

Blant de 15447 barna i catch-up vaksinekohorten var det ingen kulturbekreftede IPD-tilfeller i Synflorix-gruppene, mens det ble observert 5 vaksineserotype IPD-tilfeller i kontrollgruppene (serotype 4, 6B, 7F, 14 og 19F).

Pneumoni

Effekt mot pneumoni ble vurdert i COMPAS. Gjennomsnittlig oppfølgingsperiode fra 2 uker etter dose 3 i ATP-kohorten var 23 måneder (fra 0 til 34 måneder) i interimanalysen (IA) og 30 måneder (fra 0 til 44 måneder) ved analysen ved studieslutt. Ved slutten av denne IA eller ved studieslutt for ATP oppfølgingsperioden, var gjennomsnittsalderen hhv. 29 måneder (fra 4 til 41 måneder) og 36 måneder (fra 4 til 50 måneder). Andelen deltakere som fikk booster-dosen i ATP-kohorten var 92,3% i begge analyser.

Det ble vist effekt av Synflorix mot første episode av sannsynlig bakteriell pneumoni ervervet utenfor sykehus (CAP) som inntraff fra 2 uker etter administrering av den 3. dosen i according-to-protocol (ATP) kohorten (P-verdi ≤ 0,002) i interimanalysen (episode-drevet; primærmål).

Sannsynlig bakteriell CAP (B–CAP) er definert som radiologisk bekreftet CAP-tilfeller med enten alveolær konsolidering/pleural effusjon ved røntgen, eller med ikke-alveolære infiltrater men med C-reaktivt protein (CRP) ≥ 40 mg/l.

Vaksineeffekt mot B–CAP observert i interimanalysen er presentert nedenfor (tabell 2).

Tabell 2. Antall og prosentandel av deltakere med første episode av B–CAP som inntraff fra 2 uker etter administrering av 3. dosen med Synflorix eller en kontrollvaksine og vaksineeffekt (ATP-kohort)

Synflorix N=10295		Kontrollvaksine N=10201		Vaksineeffekt
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N antall deltakere per gruppe

n/% antall/prosentandel deltakere som rapporterte en første episode med B–CAP en eller annen gang fra 2 uker etter administrering av 3. dose

CI konfidensintervall

I interimanalysen (ATP-kohorten), var vaksineeffekten mot første episoder av CAP med alveolær konsolidering eller pleural effusjon (C–CAP, WHO-definisjon) 25,7% (95% CI: 8,4; 39,6) og mot første episoder av klinisk mistenkt CAP med røntgenhenvisning 6,7% (95% CI: 0,7; 12,3).

I analysen ved studieslutt (ATP-kohort), var vaksineeffekt (første episode) mot B–CAP 18,2% (95% CI: 4,1; 30,3), mot C–CAP 22,4% (95% CI: 5,7; 36,1) og mot klinisk mistenkt CAP med røntgenhenvisning 7,3% (95% CI: 1,6; 12,6). Effekten var 100% (95% CI: 41,9; 100) mot bakteriemisk pneumokokkpneumoni eller empyem forårsaket av vaksineserotyper. Beskyttelsen mot B–CAP før boosterdose og ved eller etter boosterdose var hhv. 13,6% (95% CI: -11,3; 33,0) og 21,7% (95% CI: 3,4; 36,5). Mot C–CAP var den hhv. 15,1 % (95% CI: -15,5; 37,6) og 26,3% (95% CI: 4,4; 43,2).

Reduksjonen i B–CAP og C–CAP var størst hos barn < 36 måneder (vaksineeffekt var hhv. 20,6% (95% CI: 6,5; 32,6) og 24,2% (95% CI: 7,4; 38,0). Vaksineeffekt hos barn > 36 måneder antyder at beskyttelsen avtar. Vedvarende beskyttelse mot B–CAP og C–CAP hos barn over 36 måneder er på det nåværende tidspunkt ikke etablert.

Resultatene fra COMPAS-studien, som ble gjennomført i Latin-Amerika, bør tolkes med forsiktighet på grunn av mulige forskjeller i epidemiologi av pneumoni i ulike geografiske områder.

I FinIP studien var vaksineeffekten av reduksjon av sykehus diagnostisert pneumonitilfeller (identifisert basert på ICD 10 kodene for pneumoni) 26.7% (95% CI: 4.9; 43.5) i 3+1 barn skjemaet og 29.3% (95% CI: 7.5; 46.3) i 2+1 barn skjemaet. For catch-up vaksinasjon var vaksineeffekten 33.2% (95% CI: 3.0; 53.4) i 7–11 måneder cohorten og 22.4% (95% CI: -8.7; 44.8) i 12–18 måneder cohorten.

Akutt Otitis Media (AOM)

To effektstudier, COMPAS og POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) ble gjennomført med pneumokokk konjugatvaksiner som inneholdt protein D: Synflorix og en 11-valent utprøvningskonjugatvaksine (som i tillegg inneholdt serotype 3).

I COMPAS ble 7214 deltakere [Total vaksinekohort (TVC)] inkludert i AOM effektanalysene hvorav 5989 deltakere var i ATP-kohorten (tabell 3).

Tabell 3: Vaksineeffekt mot AOM⁽¹⁾ i COMPAS

Type eller årsak til AOM	Vaksineeffekt (95% CI)
	ATP ⁽²⁾
Klinisk AOM	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Enhver pneumokokkserotype	56,1% (13,4; 77,8)
10 pneumokokkvaksineserotyper	67,1% (17,0; 86,9)
Ikke-typbar <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)

CI Konfidensintervall

(1) Første episode

(2) Oppfølgingsperiode for maksimum 40 måneder fra 2 uker etter tredje primærdose

(3) Ikke statistisk signifikant ved forhåndsdefinerte kriterier (ensidig p=0,032. Men i TVC-kohorten var vaksineeffekten mot første kliniske AOM-episode 19% (95% CI: 4,4;31,4)

(4) Ikke statistisk signifikant

I en annen stor randomisert, dobbelblind klinisk studie (POET) gjennomført i Tsjekkia og i Slovakia, fikk 4907 spedbarn (ATP-kohort) enten den 11-valente utprøvningsvaksinen (11Pn-PD) som inneholdt de 10 serotypene som finnes i Synflorix (sammen med serotype 3, som det ikke ble vist beskyttelse mot) eller en kontrollvaksine (vaksine mot hepatitt A). Vaksinene ble gitt i henhold til et 3, 4, 5, og 12-15 måneders vaksinasjonsskjema.

Beskyttelse mot det første tilfelle av AOM forårsaket av en vaksineserotype var 52,6% (95% CI: 35,0;65,5) for 11Pn-PD-vaksinen. Serotypespesifikk beskyttelse mot det første tilfelle av AOM ble vist for serotype 6B (86,5%, 95%CI: 54,9;96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0;99,3), 19F (43,3%, 95% CI:6,3;65,4) og 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). For andre vaksineserotyper var antall tilfeller av AOM for lav til at en konklusjon angående beskyttelse kunne trekkes. Beskyttelse mot enhver episode av AOM forårsaket av enhver pneumokokkserotype var 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). Vaksineeffekt mot første episode av NTHi AOM var 31,1% (95% CI: -3,7;54,2, ikke signifikant). Effekt mot enhver NTHi AOM-episode var 35,3% (95% CI: 1,8;57,4). Den estimerte vaksinebeskyttelse mot enhver klinisk episode av otitis media uavhengig av etiologi var på 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Basert på en sammenlikning av den funksjonelle vaksineresponsen (OPA) med Synflorix og den 11-valente vaksineformuleringen som ble brukt i POET, er det forventet at Synflorix vil gi den samme beskyttende effekt mot AOM forårsaket av pneumokokker.

Det ble ikke observert noen økning i antall tilfeller av AOM som skyldtes andre bakterielle patogener eller serotyper som ikke inngår i vaksinen/ ikke-vaksine relaterte serotyper hverken i COMPAS (basert på de få rapporterte tilfellene) eller i POET-studien.

Effekt ("effectiveness") mot legediagnostisert AOM rapportert av foreldre ble studert i en "nested study" i FinIP-utprøvingen. Vaksineeffekten var 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) for 3+1 skjemaet og 7,4% (95% CI -2,8; 16,6) for 2+1 skjemaet for dette AOM-endepunktet i den vaksinerte spedbarnskohorten.

Påvirkning på nasofaryngeal bæring (NPC)

Effekten av Synflorix på nasofaryngeal bæring ble studert i 2 dobbelblinde randomiserte studier som brukte en inaktiv kontroll: i FinIP-studien ("nested study") i Finland (5023 deltakere) og i COMPAS (1700 deltakere).

I både COMPAS og studien i Finland førte Synflorix til en reduksjon i vaksinetype-bæring med en tilsynelatende økning i ikke-vaksine (ekskludert vaksine-relaterte) serotyper etter booster. Resultatene var ikke statistisk signifikante i alle analysene i COMPAS. Men alt i alt var det en tendens til en reduksjon i total bæring av pneumokokker.

I begge studier var det en signifikant reduksjon av de individuelle serotypene 6B og 19F. I den finske studien ("nested study"), ble det også observert en reduksjon for de individuelle serotypene 14, 23F og for 3-doseprimærskjemaet for den kryssreagerende serotype 19A.

I en klinisk studie der NPC ble vurdert hos hiv-positive spedbarn (N = 83) og hiv-negative spedbarn født av en hiv-positiv mor (N = 101), påvirket ikke hiv-eksponering eller infeksjon effekten av Synflorix på pneumokokkbæring hos barn opp til 24–27 måneders alder, dvs. opp til 15 måneder etter boostervaksinering, sammenliknet med effekten hos hiv-negative spedbarn født av en hiv-negativ mor (N = 100).

Beskyttende effekt i overvåkingsstudier etter markedsføring

I Brasil ble Synflorix introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet ved bruk av et 3+1 skjema hos spedbarn (ved 2, 4 og 6 måneders alder og en boosterdose ved 12 måneder) med en catch-up kampanje for barn opp til 2 år. En matchet case-control studie, basert på nesten 3 års overvåking etter introduksjon av Synflorix, rapporterte en signifikant nedgang i kultur- eller PCR-bekreftet IPD forårsaket av alle vaksineserotyper, og IPD grunnet individuelle serotyper 6B, 14 og 19A.

Tabell 4: Sammendrag av effekt av Synflorix mot IPD i Brasil

IPD typer ⁽¹⁾	Justert effekt ⁽²⁾ % (95% CI)
Enhver vaksineserotype IPD ⁽³⁾	83,8% (65,9;92,3)
- Invasiv pneumoni eller bakteriemie	81,3% (46,9;93,4)
- Meningitt	87,7% (61,4;96,1)
IPD forårsaket av individuelle serotyper ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8;96,1)
- 14	87,7% (60,8;96,1)
- 19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) Kultur- eller PCR-bekreftet IPD

(2) Den justerte effekten representerer den prosentvise nedgangen i IPD i gruppen vaksinert med Synflorix sammenlignet med uvaksinert gruppe, kontrollert for konfunderende faktorer.

(3) Kultur- eller PCR-bekreftede tilfeller for serotypene 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F og 23F bidro til analysen.

(4) Individuelle serotyper hvor effektanalysen viste statistisk signifikans, kontrollert for konfunderende faktorer (ingen justering gjort for multiplisitet).

I Finland ble Synflorix introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet med et 2+1 skjema hos spedbarn (3 og 5 måneders alder, og en boosterdose ved 12 måneder) uten catch-up kampanje. En sammenligning før og etter introduksjon i barnevaksinasjonsprogrammet, antyder en signifikant reduksjon i forekomsten av enhver kulturbekreftet IPD, enhver vaksineserotype IPD og IPD grunnet serotype 19A.

Tabell 5: Hyppighet av IPD og de korresponderende reduksjonene i hyppighet i Finland

IPD	Insidens per 100 000 person-år		Relativ reduksjon i hyppighet ⁽¹⁾ % (95% CI)
	Før barnevaksinasjonsprogrammet	Etter barnevaksinasjonsprogrammet	
Enhver kulturbekreftet	62,9	12,9	80% (72; 85)
Enhver vaksineserotype ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotype 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

- (1) Den relative reduksjonen i hyppighet indikerer hvor mye forekomsten av IPD hos barn ≤ 5 år ble redusert i Synflorix kohorten (fulgt i 3 år etter introduksjon i barnevaksinasjonsprogrammet (NIP)) sammenlignet med ikke-vaksinerte historiske kohorter (tilsvarende alder og sesong) (hver av dem fulgt i 3 års perioder før introduksjon av Synflorix i barnevaksinasjonsprogrammet).
- (2) Kulturbekreftede tilfeller for serotypene 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F og 23F bidro til analysen.

I Quebec, Canada, ble Synflorix introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet (2 primærdoser til spedbarn yngre enn 6 måneder og en boosterdose ved 12 måneder) etter at 7-valent Prevenar hadde vært brukt i 4,5 år. Basert på 1,5 års overvåking etter introduksjon av Synflorix, med over 90 % dekning i vaksinealdersgruppen, ble det observert en reduksjon i vaksineserotype IPD-insidens (hovedsakelig som et resultat av endring i serotype 7F sykdom) uten noen samtidig økning i ikke-vaksineserotype IPD-insidens. Totalt var insidensen av IPD 35/100000 person-år i kohortene som fikk Synflorix og 64/100000 person-år hos de som fikk 7-valent Prevenar, noe som representerer en statistisk signifikant forskjell ($p = 0,03$). En direkte årsak-effekt kan ikke konkluderes utifra slike observasjonstudier.

Immunogenisitetsdata

Immunologisk "non-inferiority" med 7-valent Prevenar

Vurderingene av potensiell effekt mot IPD før markedsføring ble basert på en sammenlikning av immunresponser mot de syv serotypene som er felles for Synflorix og en annen pneumokokk konjugatvaksine hvor beskyttende effekt var evaluert tidligere (7-valent Prevenar), som anbefalt av WHO. Immunresponser mot de tre ekstra serotypene i Synflorix ble også målt.

I en „head-to head“ sammenlikningsstudie med 7-valent Prevenar, ble det for Synflorix vist „non-inferiority“ i immunresponsen for alle serotypene, med unntak av 6B og 23F (øvre grense for 96,5% CI rundt forskjellen mellom gruppene $> 10\%$), målt ved ELISA (Tabell 6). For henholdsvis serotype 6B og 23F, oppnådde 65,9% og 81,4% av spedbarna vaksinert ved 2, 3 og 4 måneder antistoff-terskelverdien (dvs. 0,20 $\mu\text{g/ml}$) en måned etter den tredje dosen med Synflorix versus henholdsvis 79,0% og 94,1% etter tre doser med 7-valent Prevenar. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er ikke kjent siden det ble observert at Synflorix hadde effekt mot IPD forårsaket av 6B i en dobbelblind, cluster-randomisert klinisk studie (se Tabell 1).

Prosentandelen vaksinerte som oppnådde terskelverdien for de tre tilleggsserotypene i Synflorix (1, 5 og 7F) var henholdsvis 97,3%, 99,0% og 99,5% og var minst like god som den aggregerte 7-valente Prevenar-responsen mot de 7 felles serotypene (95,8%).

Table 6: Sammenlikningsanalyser mellom 7-valent Prevenar og Synflorix i prosentandel deltakere med en antistoffkonsentrasjon $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ en måned etter dose 3

Antistoff	Synflorix		7-valent Prevenar		Forskjell i % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valent Prevenar minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Post-primær antistoff geometrisk gjennomsnittskonsentrasjoner (GMCer) induert av Synflorix mot de syv felles serotypene var lavere enn det som ble induert av 7-valent Prevenar. Pre-booster GMCer (8 til 12 måneder etter den siste primærdosen) var generelt like for de to vaksinene. Etter booster-dosen var GMCene induert av Synflorix lavere for de fleste serotypene felles med 7-valent Prevenar.

I den samme studien ble det vist at Synflorix induerte funksjonelle antistoffer mot alle vaksineserotypene. For hver av de syv felles serotypene oppnådde 87,7% til 100% av de som hadde fått Synflorix og 92,1% til 100% av de som hadde fått 7-valent Prevenar et OPA-titer ≥ 8 en måned etter den tredje dosen. Forskjellen mellom vaksinene i form av prosentandel av deltakere med OPA-titer ≥ 8 var $< 5\%$ for alle felles serotyper, inkludert 6B og 23F. Post-primær og post-booster OPA-antistoff geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) induert av Synflorix var lavere enn det som var induert av 7-valent Prevenar for de syv felles serotypene, med unntak av serotype 19F.

For serotype 1, 5 og 7F var prosentandel av vaksinerte som oppnådde et OPA-titer ≥ 8 henholdsvis 65,7%, 90,9% og 99,6% etter det primære vaksinasjonsskjemaet og 91,0%, 96,3% og 100% etter booster-dosen. OPA-responsen for serotype 1 og 5 var lavere enn responsen for hver av de andre serotypene. Betydningen av disse funnene for beskyttende effekt er ikke kjent. Responsen mot serotype 7F var i samme område som for de syv felles serotypene mellom de to vaksinene.

Det har også blitt vist at Synflorix induerer en immunrespons mot den kryssreagerende serotypen 19A hvor 48,8% (95% CI: 42,9;54,7) av de vaksinerte oppnådde en OPA titer ≥ 8 en måned etter en booster-dose.

Administrasjon av en fjerde dose (booster-dose) i andre leveår induerte en anamnestic antistoffrespons målt med ELISA og OPA for vaksineserotypene og den kryssreagerende serotypen 19A. Dette tyder på induksjon av immunologisk hukommelse etter tre-dose primærskjemaet.

Ytterligere immunogenisitetsdata

Spedbarn fra 6 uker til 6 måneder:

3-dose primærvaksinasjonsskjema

I kliniske studier ble immunogenisiteten av Synflorix evaluert etter en tre-dose primærvaksinasjon (6941 deltakere) administrert etter ulike vaksinasjonsskjemaer (inkludert 6-10-14 uker, 2-3-4, 3-4-5 eller 2-4-6 måneders alder) og etter en fjerde (booster) dose (5645 deltakere) gitt minst 6 måneder etter den siste primærdosen og fra 9 måneders alder og eldre. Generelt ble det observert sammenliknbare immunresponser med de ulike vaksinasjonsskjemaene, men en noe høyere immunrespons ble registrert for 2-4-6 måneders skjema.

2-dose primærvaksinasjonsskjema

I kliniske studier ble immunogenisiteten av Synflorix evaluert etter en to-dose primærvaksinasjon (470 deltakere) administrert etter ulike vaksinasjonsskjemaer (inkludert 6–14 uker, 2–4 eller 3–5 måneders alder) og etter en tredje (booster) dose (470 deltakere) gitt minst 6 måneder etter den siste primærdosen og fra 9 måneders alder og eldre.

I en klinisk studie i 4 Europeiske land ble immunogenisiteten av Synflorix evaluert hos deltakere som var primærimmunisert med 2 eller 3 doser. Selv om det ikke var noen signifikant forskjell mellom gruppene i prosentandel deltakere med antistoffkonsentrasjon $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), var prosentandel deltakere med antistoffer mot serotype 6B og 23F lavere enn for de andre vaksineserotypene (Tabell 7 og Tabell 8). Prosentandel deltakere med OPA-titer ≥ 8 mot serotype 6B, 18C og 23F var lavere hos de som var primet med 2 doser sammenliknet med de som hadde fått 3 primære doser (hhv. 74,4%, 82,8%, 86,3% for 2-dose skjemaet og hhv. 88,9%, 96,2%, 97,7% for 3-dose skjemaet). Varigheten av immunresponsen frem til booster-dosen ved 11 måneders alder var lavere hos de som var primet med 2 doser. For begge vaksinasjonsskjemaene ble det observert en boosterrespons som tyder på immunologisk priming, for hver vaksineserotype (Tabell 7 og Tabell 8). Etter booster-dosen ble det observert en lavere prosentandel med OPA-titer ≥ 8 mot serotype 5 blant deltakerne i gruppen som fikk 2 doser (87,2% versus 97,5% for 3-dose primærvaksinasjonsskjemaet) og mot serotype 6B (81,1% versus 90,3%). Alle andre responser var sammenliknbare.

Tabell 7. Prosentandel deltakere primet med et 2-doseskjema, med antistoffkonsentrasjon $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ en måned etter primærdoser og en måned etter booster-dose

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

Tabell 8. Prosentandel deltakere primet med et 3-doseskjema, med antistoffkonsentrasjon $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ en måned etter primærdoser og en måned etter booster-dose

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

For den kryssreagerende serotypen 19A, ble lignende verdier av ELISA antistoff GMC observert etter primær- og boosterdose for 2-dose skjemaet [0,14 µg/ml (95% CI: 0,12;0,17) og 0,73 µg/ml (95% CI: 0,58;0,92)] og 3-dose skjemaet [0,19 µg/ml (95% CI: 0,16;0,24) og 0,87 µg/ml (95% CI: 0,69; 1,11)]. Prosentandelen av individer med OPA titer ≥ 8 og GMTer observert etter primær- og boosterdose var lavere i 2-dose skjemaet enn i 3-dose skjemaet. I begge skjemaene ble en boosterrespons som indikerer immunologisk priming observert.

Den kliniske betydning av den lavere immunresponsen etter primær- og boostervaksinering med et 2-dose primær vaksinasjonsskjema er ikke kjent.

I en klinisk studie gjennomført i Sør-Afrika ble immunogenisiteten av Synflorix evaluert etter primærimmunisering med 3-doseskjema (6-10-14 ukers alder) eller 2-doseskjema (6-14 ukers alder) etterfulgt av en boosterdose ved 9-10 måneders alder. Etter primærvaksinering var prosentandelen av deltakere som oppnådde antistoffnivå og med OPA titer ≥ 8 mot vaksineserotypene lik for 2-dose sammenliknet med 3-dose med unntak av en lavere OPA prosentandel for serotype 14. Antistoff GMC og OPA GMT var lavere etter 2-dose primærimmunisering for de fleste vaksineserotypene.

For kryssreaktiv serotype 19A, ble det etter primærimmunisering sett den samme prosentandel deltakere som oppnådde antistoffnivå og OPA-nivå ≥ 8 og samme antistoff GMC og OPA GMT i begge grupper. Vedvarende immunrespons før booster var lavere hos gruppen som fikk 2-dose primærimmunisering sammenliknet med gruppen som fikk 3-dose primærimmunisering for de fleste vaksineserotypene og var like for serotype 19A.

Boosterdose ved 9–10 måneders alder

I studien som var gjennomført i Sør-Afrika, hvor booster dosen ble gitt ved 9-10 måneders alder ble det indusert en markant økning i antistoff GMC og OPA GMT for hver av vaksineserotypene og serotype 19A i både 2-dose og 3-dose primærimmuniseringsgruppene, som indikerer immunologisk priming.

Boosterdose ved 9–12 versus 15–18 måneders alder

I en klinisk studie gjennomført i India ble effekten av en boosterdose gitt ved 9-12 eller 15-18 måneders alder til hhv. 66 og 71 barn som fikk primærvaksinering ved 6, 10 og 14 ukers alder vurdert og det ble ikke vist forskjeller mellom gruppene med tanke på antistoff GMC. Det ble observert høyere OPA GMT i gruppen som fikk boosterdose ved 15-18 måneders alder for de fleste vaksineserotypene og serotype 19A. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent.

Immunologisk hukommelse

I oppfølgingen av den Europeiske studien som evaluerte 2-dose og 3-dose primærvaksinasjonsskjemaene, ble tilstedeværelse av antistoff ved 36–46 måneders alder demonstrert hos deltakere som hadde fått et 2-dose primærvaksinasjonsskjema etterfulgt av en boosterdose. Minst 83,7 % av deltakerne var fremdeles seropositive for vaksineserotypene og den kryssreagerende serotypen 19A. Hos deltakere som hadde fått et 3-dose primærvaksinasjonsskjema etterfulgt av en boosterdose var minst 96,5% seropositive for vaksineser typer og 86,4% for serotype 19A. Etter en enkel dose Synflorix, administrert i 4. leveår som en belastningsdose, var økningen i ELISA antistoff GMC og OPA GMT, før til etter vaksinasjon, tilsvarende hos deltakere som hadde fått 2 primære doser som hos deltakere som hadde fått 3 primære doser. Disse resultatene tyder på immunologisk hukommelse for alle vaksineserotypene og den kryssreagerende serotypen 19A hos grunnvaksinerte deltakere.

Uvaksinerte spedbarn og barn ≥ 7 måneder gamle:

Immunresponsen fremkalt av Synflorix ble evaluert i tre kliniske studier hos eldre uvaksinerte barn.

Den første kliniske studien evaluerte immunresponsen for vaksineserotyper og den kryssreagerende serotypen 19A hos barn i alderen 7-11 måneder, 12-23 måneder og 2 til 5 år:

- Barn fra 7–11 måneder fikk 2 primære doser etterfulgt av en boosterdose i andre leveår. Immunresponsen etter booster dosen hos barna i denne aldersgruppen var generelt lik responsen som ble observert etter at en boosterdose ble gitt til spedbarn som hadde blitt primet med 3 doser før 6 måneders alder.
- Hos barn fra 12–23 måneder var immunresponsene etter to doser sammenliknbare med responsene etter tre doser hos spedbarn under 6 måneder, med unntak av vaksineserotypene 18C og 19F og serotype 19A hvor responsen var høyere hos barna i alderen 12–23 måneder.
- Hos barn fra 2 til 5 år som fikk 1 dose var ELISA-antistoff GMC tilsvarende for 6 vaksineserotyper og serotype 19A som for spebarn under 6 måneder som hadde fulgt et 3 dose vaksinasjonsskjema, mens de var lavere for 4 vaksineserotyper (serotype 1, 5, 14 og 23F). OPA GMT var tilsvarende eller høyere etter en enkeltdose sammenliknet med et 3-dose primærvaksinasjonsskjema hos spedbarn under 6 måneder, med unntak av serotype 5.

I den andre kliniske studien fremkalte en enkel dose administrert fire måneder etter to catch-up doser ved 12–20 måneders alder, en markert økning av ELISA GMCs og OPA GMTs (når responsene før og etter den siste dosen ble sammenlignet) noe som indikerer at to catch-up doser gir adekvat priming,

I den tredje kliniske studien ble det vist at administrasjon av 2 doser med 2 måneders intervall ved start 36–46 måneders alder resulterte i høyere ELISA- antistoff GMC og OPA GMT for alle vaksineserotypene og den kryssreagerende serotypen 19A enn det som ble observert én måned etter 3 dose primærvaksinasjon. Andelen deltakere med en ELISA-antistoffkonsentrasjon $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ eller et OPA-titer ≥ 8 for alle vaksineserotypene var sammenliknbar eller høyere i "catch-up" gruppen enn hos gruppen barn som hadde fått et 3-dose primærvaksinasjonsskjema.

Vedvarende antistoffrespons har ikke blitt undersøkt etter primær vaksinasjon pluss booster hos spedbarn eller etter 2-dose primær vaksinasjon hos eldre barn.

I en klinisk studie er det vist at Synflorix trygt kan gis som en boosterdose i andre leveår til barn som har fått 3 primære doser med 7-valent Prevenar. Denne studien viste at immunresponsen mot de 7 felles serotypene var sammenliknbar med responsen etter en boosterdose med 7-valent Prevenar. Men barn som ble primær vaksinert med 7-valent Prevenar vil ikke være primet mot de ekstra serotypene som Synflorix inneholder (1, 5, 7F). Derfor kan ikke nivå eller varighet av beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom eller otitis media forårsaket av disse tre serotypene hos barn i denne aldersgruppen som har fått en enkel dose Synflorix forutsies.

Immunogenisitetsdata hos premature spedbarn

Immunogenisitet av Synflorix hos svært premature (svangerskapsperiode på 27-30 uker) (N=42), hos premature (svangerskapsperiode på 31-36 uker) (N=82) og hos barn født ved full termin (svangerskapsperiode > 36 uker) (N=132) ble evaluert etter at et 3 dose primær vaksinasjonsskjema ble gitt ved 2, 4, 6 måneders alder. Immunogenisitet etter en fjerde dose (boosterdose) ble evaluert ved 15 til 18 måneders alder hos 44 svært premature, 69 premature og hos 127 barn født ved full termin.

En måned etter primærvaksinasjon (dvs. etter den tredje dosen) oppnådde minst 92,7% av deltakerne ELISA-antistoffkonsentrasjon $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ og minst 81,7 % oppnådde OPA-titer ≥ 8 for hver vaksineserotype, med unntak av serotype 1 (minst 58,8 % oppnådde OPA-titer ≥ 8). Tilsvarende verdier for antistoff GMC og OPA GMT ble observert for alle spedbarn med unntak av lavere antistoff GMC for serotype 4, 5, 9V og den

kryssreagerende serotypen 19A hos svært premature, og for 9V hos premature, og lavere OPA GMT for serotype 5 hos svært premature. Den kliniske relevansen av disse resultatene er ukjent.

En måned etter booster-dosen ble det sett en økning i ELISA-antistoff GMC og OPA GMT for hver vaksineserotype og den kryssreagerende serotypen 19A, noe som tyder på immunologisk hukommelse. Tilsvarende verdier for antistoff GMC og OPA GMT ble observert for alle spedbarn med unntak av lavere OPA GMT for serotype 5 hos svært premature spedbarn. Totalt sett for hver vaksineserotype oppnådde minst 97,6% av deltakerne ELISA-antistoffkonsentrasjon $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ og minst 91,9% oppnådde OPA-titer ≥ 8 .

Immunogenisitet i spesielle populasjoner

Hiv-positive (hiv+/+) spedbarn og hiv-negative spedbarn født av hiv-positive mødre (hiv+/-)

I en klinisk studie gjennomført i Sør-Afrika ble immunogenisiteten av Synflorix evaluert etter primærimmunisering med 3-doseskjema (6-10-14 ukers alder) etterfulgt av en booster-dose (ved 9-10 måneders alder) hos 70 hiv-positive (hiv+/+) spedbarn, 91 hiv-negative spedbarn født av hiv-positive mødre (hiv+/-) og 93 hiv-negative spedbarn født av hiv-negative mødre (hiv/-). Kun hiv+/+ spedbarn med WHO-klassifisering 1 (asymptomatisk) eller 2 (milde symptomer) ble inkludert.

For de fleste vaksineserotypene kunne det ikke sees noen forskjeller i post-primærimmunresponser mellom hiv+/+ og hiv/- gruppene, eller hiv+/- og hiv/- gruppene, med unntak av en tendens mot en lavere prosentandel deltakere som oppnådde OPA-titer ≥ 8 og lavere OPA GMT i hiv+/+ gruppen. Den kliniske relevansen av denne lavere post-primære OPA-responsen er ikke kjent. For kryssreaktiv serotype 19A, antydte ikke resultatene noen forskjeller i ELISA-antistoff GMC og OPA GMT mellom gruppene.

Booster-dosen av Synflorix i hiv+/+ og hiv+/- spedbarn induserte robuste økninger i ELISA-antistoff GMC og OPA GMT for den enkelte vaksineserotype og serotype 19A, noe som antyder en immunologisk priming. For de fleste vaksineserotypene og serotype 19A antydte ikke resultatene noen forskjeller i ELISA-antistoff GMC og OPA GMT mellom hiv+/+ og hiv/- gruppene eller hiv+/- og hiv/- gruppene etter booster-dosen.

Resultatene for protein D antydte sammenliknbare immunresponser post-primær og post-booster mellom gruppene.

I hver gruppe ble det observert en vedvarende immunrespons ved 24–27 måneders alder, dvs. opp til 15 måneder etter boostervaksinering.

Barn med sigdcellesykdom (SCD)

I en klinisk studie gjennomført i Burkina Faso ble immunogenisiteten av Synflorix administrert til 146 barn med SCD vurdert (hemoglobin SS sykdom, hemoglobin SC sykdom eller med β -thalassemie) sammenliknet med 143 aldersmatchede barn uten SCD. Blant barn med SCD fikk 48 barn < 6 måneder primærvaksinering ved 8, 12 og 16 ukers alder etterfulgt av en booster-dose ved 9–10 måneders alder, 50 barn i alder 7–11 måneder og 48 barn i alder 12–23 måneder startet catch-up vaksinering i henhold til sin alder. Immunresponsen for Synflorix for hver av vaksineserotypene og serotype 19A, og for protein D, ble ikke tilsynelatende påvirket av SCD.

Barn med manglende miltfunksjon

Immunogenisitet og sikkerhet av Synflorix ble vurdert i et begrenset antall primede eller uprimede deltakere med medfødt eller ervervet aspleni, manglende miltfunksjon eller komplementdefekter: 6 deltakere i alder 2–5 år og 40 deltakere i alder 6–17 år (Synflorix er indisert opp til 5 års alder). Det ble vist at Synflorix var immunogen og ingen nye sikkerhetsbekymringer ble observert i denne studien.

Immunogenisitet av Synflorix som inneholder konserveringsmiddelet 2-fenoksyetanol (2-PE)

Immunogenisitet av Synflorix som inneholder konserveringsmiddelet 2-PE (i en 4-dosebeholder) ble vurdert i friske spedbarn som ble vaksinert ved 6, 10 og 18 ukers alder og sammenlignet med de som fikk Synflorix uten tilsatt konserveringsmiddel (160 registrerte forsøkspersoner per gruppe).

Immunresponser ble sammenlignet ved å bruke "non-inferiority" kriterier i form av antistoff GMC-ratio (GMC fra gruppe med forsøkspersoner som fikk Synflorix uten 2-PE over GMC fra gruppe med forsøkspersoner som fikk Synflorix med 2-PE) for hver av de 10 vaksine-serotypene og for den kryssreaktive serotypen 19A.

"Non-inferiority" ble demonstrert ettersom den øvre grensen av det 2-sidete 95 % CI av antistoff GMC-ratioene var under 2 for hver av de 10 vaksineserotypene og for serotype 19A. I tillegg var OPA GMTer i samme område for begge gruppene.

Bruk av Synflorix og 13-valent PCV i immuniseringen hos en person

Bruken av Synflorix og PCV13 i immuniseringen hos en person (bytbarhet) ble vurdert i en klinisk studie utført i Mexico. Spedbarn ble primet med 2 doser av PCV13 (86 forsøkspersoner) eller 1 dose av PCV13 og 1 dose av Synflorix (89 forsøkspersoner), etterfulgt av en boosterdose med Synflorix ved 12-15 måneders alderen, og sammenlignet med spedbarn som ble administrert med en 2+1 Synflorix vaksinasjonsskjema.

For de fleste av de 10 vanligste serotypene, 1 måned etter priming og boosterdose var de observerte prosentandelene av spedbarn som oppnådde antistoffkonsentrasjoner $\geq 0,2$ mikrog/ml og OPA-titre over cutoff høye for spedbarn som mottok både Synflorix og PCV13: $\geq 97,7$ % for 8 av 10 serotyper for antistoffkonsentrasjoner $\geq 0,2$ mikrog/ml og $\geq 92,0$ % for 7 av 10 serotyper for OPA-titre over cutoff. For kryssaktiv serotype 19A var disse prosentandelene henholdsvis minst 86,5 % og 88,0 %.

Ingen sikkerhetsproblemer ble identifisert når vaksinen ble byttet fra PCV13 til Synflorix på tidspunktet for priming eller boosting.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med en 11-valent vaksineformulering representativ for Synflorix avdekket ingen spesiell fare for mennesker, basert på konvensjonelle studier av farmakologisk sikkerhet, enkel og repeterende doser for toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

1-dosebeholder

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

4-dosebeholdere

Natriumklorid

2-fenoksyetanol

Vann til injeksjonsvæsker

For adsorpsjon, se punkt 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

1-dosebeholder

4 år

4-dosebeholdere

3 år

Etter at 4-dosehetteglasset er åpnet, kan vaksinen oppbevares i maks 28 dager i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Hvis vaksinen ikke brukes innen 28 dager, må den kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

4-dose hetteglass:

For oppbevaring etter at legemiddel har vært åpnet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte

0,5 ml av suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytetempel propp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi.

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50 med eller uten kanyler.

Hetteglass

0,5 ml av suspensjon i hetteglass (type I glass) for 1 dose med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 100.

4-dose hetteglass

2 ml av suspensjon i et hetteglass (type I glass) for 4 doser med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelser på 10 og 100.

Kanyleheten og sprøytetempel proppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten og proppen på hetteglasset er laget av syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ferdigfylt sprøyte

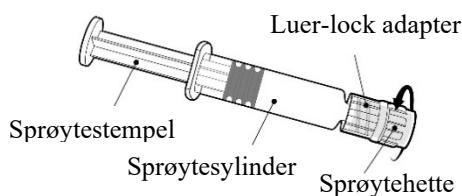
Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i den ferdigfylte sprøyten ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i den ferdigfylte sprøyten, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen bør ha romtemperatur før den skal anvendes.

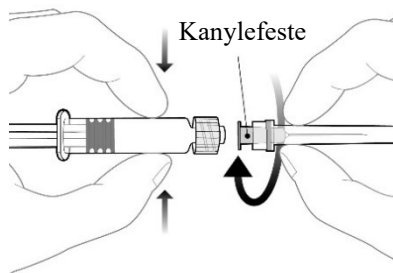
Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Instruksjoner for ferdigfylt sprøyte



Hold alltid i sprøytesylindere, ikke i sprøytestempelet.

Fjern sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den sitter fast.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylindere. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Hetteglass

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen bør ha romtemperatur før den skal anvendes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ved bruk av hetteglass, skal dosen på 0,5 ml trekkes opp i en sprøyte med en egnet steril kanyle (21G til 25G). Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering av innholdet.

Bytt kanyle før administrering, slik at du bruker en ny steril kanyle.

4-dose hetteglass

Et fint hvitt bunnfall og en klar fargeløs supernatant kan observeres i hetteglasset ved lagring. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før vaksinen gis må innholdet i hetteglasset, både før og etter omrysting, undersøkes visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller fysiske forandringer. Dersom slike forandringer oppdages skal vaksinen kastes.

Vaksinen bør ha romtemperatur før den skal anvendes.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ved bruk av multidosehetteglass, skal hver dose på 0,5 ml trekkes opp i en sprøyte med en egnet steril kanyle (21G til 25G). Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering av innholdet.

Bytt kanyle før administrering, slik at du bruker en ny steril kanyle.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ferdigfylt sprøyte

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

Hetteglass

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

4-dose hetteglass

EU/1/09/508/012
EU/1/09/508/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mars 2009
Dato for siste fornyelse: 22. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av den biologiske aktive substansen

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

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapore

Navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for frigivelse av batch

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Reseptpliktig legemiddel.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
KARTONG MED FERDIGFYLT SPRØYTE MED ELLER UTEN KANYLE, PAKNINGER MED 1,
10, 50**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose på 0,5 ml inneholder 1 mikrogram polysakkarid fra serotypene 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F og 3 mikrogram for serotypene 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte
1 dose (0,5 ml)

10 ferdigfylte sprøyter
10 doser (0,5 ml)

1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
1 dose (0,5 ml)

10 ferdigfylte sprøyter + 10 kanyler
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 ferdigfylt sprøyte + 2 kanyler
1 dose (0,5 ml)

50 ferdigfylte sprøyter
50 doser (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Vaksinen bør oppnå romtemperatur før bruk
Omrystes godt før bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/508/001 – 1-pakning uten kanyler

EU/1/09/508/002 – 10-pakning uten kanyler

EU/1/09/508/003 – 1-pakning med 1 kanyler

EU/1/09/508/004 – 10-pakning med 10 kanyler

EU/1/09/508/005 – 1-pakning med 2 kanyler

EU/1/09/508/010 – 50-pakning uten kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
HETTEGLASS, PAKNINGER MED 1, 10, 100**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose på 0,5 ml inneholder 1 mikrogram polysakkarid fra serotypene 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F og 3 mikrogram for serotypene 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass
1 dose (0,5 ml)

10 hetteglass
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 hetteglass
100 x 1 dose (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Vaksinen bør oppnå romtemperatur før bruk
Omrystes godt før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/508/006 – pakning med 1

EU/1/09/508/007 – pakning med 10

EU/1/09/508/008 – pakning med 100

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT PÅ HETTEGLASS
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
HETTEGLASS MULTIDOSE (4 DOSER), PAKNINGER MED 10, 100**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i multidosebeholder (4 doser)
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose på 0,5 ml inneholder 1 mikrogram polysakkarid fra serotypene 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F og 3 mikrogram for serotypene 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
2-fenoksyetanol
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i multidosebeholder (4 doser)

10 MULTIDOSE hetteglass (4 doser per hetteglass – 0,5 ml per dose)
100 MULTIDOSE hetteglass (4 doser per hetteglass – 0,5 ml per dose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intramuskulær bruk
Vaksinen bør oppnå romtemperatur før bruk
Omrystes godt før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

Etter anbrudd kan produktet oppbevares i kjøleskap i maks 28 dager

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/508/012 – pakning med 10

EU/1/09/508/013 – pakning med 100

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT PÅ HETTEGLASS, MULTIDOSE (4 DOSER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Synflorix injeksjonsvæske
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 doser (0,5 ml/dose)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut til barnet ditt. Ikke gi den videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix
3. Hvordan du bruker Synflorix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synflorix
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot

Synflorix er en vaksine. Din lege eller helsesøster vil gi barnet ditt denne vaksinen som en injeksjon.

Den brukes for å beskytte barn fra 6 uker til 5 års alder mot:

En bakterie som kalles *Streptococcus pneumoniae*. Denne bakterien kan forårsake alvorlige sykdommer som hjernehinnebetennelse, sepsis (blodforgiftning) og bakteriemi (bakterier i blodet), og øre- eller lungebetennelse.

Hvordan Synflorix virker

Synflorix hjelper kroppen å lage egne antistoffer. Antistoffene utgjør en del av immunsystemet som beskytter barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix

Bruk ikke Synflorix:

- hvis barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (se avsnitt 6).
Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.
- dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder barnet ditt vil vaksineringsen utsettes til barnet ditt er bedre. En lettere infeksjon slik som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Snakk likevel med legen først.

Synflorix bør ikke gis hvis noen av disse punktene gjelder barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix blir gitt til barnet ditt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før vaksinen gis dersom:

- barnet ditt har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Hos barn fra 2 års alder kan besvimelse forekomme etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner kan ikke Synflorix gi fullstendig beskyttelse hos alle barn som vaksineres.

Synflorix beskytter bare mot infeksjoner forårsaket av bakteriene som vaksinen er utviklet for.

Det kan hende at barn med svekket immunforsvar (for eksempel på grunn av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller immunsuppressiv behandling) ikke får fullt utbytte av Synflorix.

Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix gis.

Barn over 5 års alder

For barn over 5 års alder har ikke sikkerhet og effekt blitt fastslått, derfor er det ikke anbefalt å vaksinere disse barna.

Andre legemidler og Synflorix

Snakk med lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler eller hvis de nylig har fått en annen vaksine. Det kan hende at Synflorix ikke virker like godt dersom barnet ditt tar legemidler som påvirker immunsystemets evne til å bekjempe infeksjoner.

Synflorix kan gis samtidig med andre barnevaksiner slik som vaksine mot difteri, stivkrampe, pertussis (kikhoste), *Haemophilus influenzae* type b, oral eller inaktivert polio, hepatitt B, meslinger-kusma-røde hunder (MMR), vannkopper, oral vaksine mot rotavirus og meningokokk serogruppe C og serogruppe A, C, W-135, Y konjugatvaksiner. Det vil bli brukt forskjellige injeksjonssteder for hver vaksine.

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt et febernedssettende legemiddel (for eksempel paracetamol) før eller umiddelbart etter Synflorix gis, spesielt hos barn som vaksineres med Synflorix og samtidig med vaksiner som inneholder helcelle pertussis. Det er også anbefalt å administrere et legemiddel som nedsetter feber hos barn med krampesykdommer eller en tidligere historie med feberkramper.

De oppnådde antistoffnivåene kan imidlertid bli noe redusert hvis barnet ditt har tatt paracetamol før eller umiddelbart etter Synflorix gis. Det er ikke kjent om reduksjonen i antistoffnivåer har en innvirkning på beskyttelsen mot pneumokokksykdom.

Synflorix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Synflorix

Hvordan vaksinen gis

Synflorix injiseres alltid i en muskel. Dette er vanligvis i låret eller overarmen.

Hvor mye gis

Barnet ditt (i alderen 6 uker til 6 måneder) vil vanligvis følge et program med 4 injeksjoner i henhold til offisielle anbefalinger. Helsepersonell kan også følge et alternativt program. Det er viktig at du følger instruksjonene som gis fra legen eller sykepleier for å fullføre vaksinasjonsprogrammet.

- Hver injeksjon gis med minst én måneds mellomrom med unntak av den siste injeksjonen (booster) som gis minst 6 måneder etter den tredje injeksjonen.
- Første injeksjon kan gis fra 6 ukers alder. Den siste injeksjonen (booster) kan gis fra 9 måneders alder.
- Du vil bli fortalt når barnet ditt bør komme tilbake for å få neste injeksjon.

Premature spedbarn (født etter 27 ukers, men tidligere enn 37 ukers graviditet)

Barnet ditt (i alderen 2 måneder til 6 måneder) vil få 3 injeksjoner med et intervall på minst en måned mellom hver dose. Minst seks måneder etter den siste injeksjonen vil barnet ditt få en tilleggsdose (booster).

Barn fra 7 til 11 måneder vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst 1 måneds mellomrom. En tredje dose (booster) vil bli gitt i andre leveår, minst to måneder etter forrige dose.

Barn fra 12 måneder til 5 år vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst to måneders mellomrom.

Spesielle populasjoner:

Barn fra 6 uker og opp til 5 års alder som ansees å ha større risiko for å få pneumokokkinfeksjon (som barn med hiv-infeksjon, sigdcellesykdom eller svekket eller unormal milt-funksjon) kan få Synflorix. Snakk med legen din for å få informasjon om antall doser og tidspunkt for vaksinerings av barnet ditt.

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon er det viktig at du setter opp en ny avtale slik at du og legen kan diskutere hvordan dere skal gå frem for å gi beskyttelse til barnet ditt.

Dersom du har flere spørsmål om bruken av denne vaksinen, spør legen din, apotek eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige allergiske reaksjoner forekommer svært sjelden (med opptil 1 av 10 000 vaksinedoser). Disse kan gjenkjennes ved:

- Høvent og kløende utslett (elveblest)
- Hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (angioødem), som kan forårsake vanskeligheter med å puste
- Kollaps

Disse reaksjonene vil vanligvis inntreffe før du forlater legekantoret/helsestasjonen. Hvis barnet ditt får noen av disse symptomene må du umiddelbart kontakte lege.

Svært vanlige (kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser): smerte, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet, høy feber på 38 °C eller høyere, tretthet, irritabilitet, nedsatt appetitt.

Vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 10 vaksinedoser): hardhet på injeksjonsstedet.

Mindre vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 100 vaksinedoser): kløe, blodpropp, blødning eller en liten klump på injeksjonsstedet, kvalme, diaré eller oppkast, uvanlig gråt, midlertidig åndedrettsstans (apnè) hvis barnet ditt er født for tidlig (før eller i uke 28 av svangerskapet), hodepine, hudutslett, diffus hevelse av arm eller ben der vaksinen er injisert, i enkelte tilfeller også nærliggende ledd, elveblest.

Sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 1000 vaksinedoser): anfall uten feber eller på grunn av høy feber allergisk reaksjon slik som hudutslett, kollaps (plutselig muskelslapphet), perioder med bevisstløshet eller tap av bevissthet, og blekhet eller blålig misfarget hud.

Svært sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 10000 vaksinedoser): Kawasakis sykdom (hovedsymptomer på sykdom er for eksempel: feber, hudutslett, hovne lymfeknuter, betennelse og utslett på slimhinner i munnen og svelget).

Boosterdoser med Synflorix kan øke risikoen for bivirkninger.

For barn > 12 måneder kan risikoen for å få smerte på injeksjonsstedet øke med økende alder.

Hos svært premature barn (født i 28. uke i svangerskapet eller tidligere) kan det forekomme lengre intervaller mellom hvert åndedrag enn normalt i 2-3 dager etter vaksinasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Synflorix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Synflorix

- Virkestoff er:

En dose à 0,5 ml inneholder:

Pneumokokk polysakkarid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram

Pneumokokk polysakkarid serotype 23F^{1,2}

1 mikrogram

¹ adsorbert til aluminiumfosfat

0,5 milligram Al³⁺ totalt

² konjugert til protein D (stamme fra ikke tybbar *Haemophilus influenzae*)-bærerprotein 9-16 mikrogram

³ konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein

5-10 mikrogram

⁴ konjugert til difteritoksoid-bærerprotein

3-6 mikrogram

- Andre innholdsstoffer er: natriumklorid (se avsnitt 2 for mer informasjon) og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Synflorix ser ut og innholdet i pakningen

- Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
- Synflorix er en uklar, hvit suspensjon
- Synflorix er tilgjengelig i endose ferdigfylte sprøyter med eller uten separate kanyler, pakningsstørrelser på 1, 10 og 50.
- Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: + 359 80018205

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 Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

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 Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Et fint hvitt bunnfall med en klar, fargeløs supernatant kan sees ved lagring av den ferdigfylte sprøyten. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Innholdet i den ferdigfylte sprøyten bør inspiseres visuelt både før og etter omrysting for fremmede partikler og/eller unormalt fysisk utseende før administrering. Kassér vaksinen dersom noe av dette observeres.

La vaksinen oppnå romtemperatur før bruk.

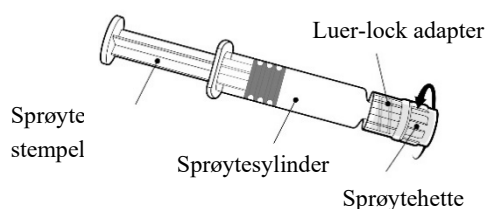
Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Vaksinen er kun til intramuskulær bruk. Den skal ikke gis intravaskulært.

Hvis Synflorix gis samtidig med andre vaksiner, bør det brukes ulike injeksjonssteder.

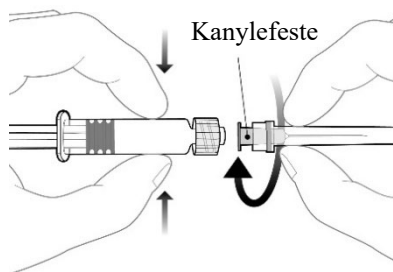
Synflorix må ikke blandes med andre vaksiner.

Instruksjoner for ferdigfylt sprøyte



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytestempelet.

Fjern sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den sitter fast.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Synflorix injeksjonsvæske

vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut til barnet ditt. Ikke gi den videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix
3. Hvordan du bruker Synflorix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synflorix
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot

Synflorix er en vaksine. Din lege eller helsesøster vil gi barnet ditt denne vaksinen som en injeksjon.

Den brukes for å beskytte barn fra 6 uker til 5 års alder mot:

En bakterie som kalles *Streptococcus pneumoniae*. Denne bakterien kan forårsake alvorlige sykdommer som hjernehinnebetennelse, sepsis (blodforgiftning) og bakteriemi (bakterier i blodet), og øre- eller lungebetennelse.

Hvordan Synflorix virker

Synflorix hjelper kroppen å lage egne antistoffer. Antistoffene utgjør en del av immunsystemet som beskytter barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix

Bruk ikke Synflorix:

- hvis barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (se avsnitt 6).
Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.
- dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder barnet ditt vil vaksineringsen utsettes til barnet ditt er bedre. En lettere infeksjon slik som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Snakk likevel med legen først.

Synflorix bør ikke gis hvis noen av disse punktene gjelder barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix blir gitt til barnet ditt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før vaksinen gis dersom:

- barnet ditt har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Hos barn fra 2 års alder kan besvimelse forekomme etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner kan ikke Synflorix gi fullstendig beskyttelse hos alle barn som vaksineres.

Synflorix beskytter bare mot infeksjoner forårsaket av bakteriene som vaksinen er utviklet for.

Det kan hende at barn med svekket immunforsvar (for eksempel på grunn av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller immunosuppressiv behandling) ikke får fullt utbytte av Synflorix.

Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix gis.

Barn over 5 års alder

For barn over 5 års alder har ikke sikkerhet og effekt blitt fastslått, derfor er det ikke anbefalt å vaksinere disse barna.

Andre legemidler og Synflorix

Snakk med lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke andre legemidler eller hvis de nylig har fått en annen vaksine. Det kan hende at Synflorix ikke virker like godt dersom barnet ditt tar legemidler som påvirker immunsystemets evne til å bekjempe infeksjoner.

Synflorix kan gis samtidig med andre barnevaksiner slik som vaksine mot difteri, stivkrampe, pertussis (kikhoste), *Haemophilus influenzae* type b, oral eller inaktivert polio, hepatitt B, meslinger-kusma-røde hunder (MMR), vannkopper, oral vaksine mot rotavirus og meningokokk serogruppe C og serogruppe A, C, W-135, Y konjugatvaksiner. Det vil bli brukt forskjellige injeksjonssteder for hver vaksine.

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt et febernedssettende legemiddel (for eksempel paracetamol) før eller umiddelbart etter Synflorix gis, spesielt hos barn som vaksineres med Synflorix og samtidig med vaksiner som inneholder helcelle pertussis. Det er også anbefalt å administrere et legemiddel som nedsetter feber hos barn med krampesykdommer eller en tidligere historie med feberkramper.

De oppnådde antistoffnivåene kan imidlertid bli noe redusert hvis barnet ditt har tatt paracetamol før eller umiddelbart etter Synflorix gis. Det er ikke kjent om reduksjonen i antistoffnivåer har en innvirkning på beskyttelsen mot pneumokokksykdom.

Synflorix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Synflorix

Hvordan vaksinen gis

Synflorix injiseres alltid i en muskel. Dette er vanligvis i låret eller overarmen.

Hvor mye gis

Barnet ditt (i alderen 6 uker til 6 måneder) vil vanligvis følge et program med 4 injeksjoner i henhold til offisielle anbefalinger. Helsepersonell kan også følge et alternativt program. Det er viktig at du følger instruksjonene som gis fra legen eller sykepleier for å fullføre vaksinasjonsprogrammet.

- Hver injeksjon gis med minst én måneds mellomrom med unntak av den siste injeksjonen som gis minst 6 måneder etter den tredje injeksjonen (booster).
- Første injeksjon kan gis fra 6 ukers alder. Den siste injeksjonen (booste) kann gis fra 9 måneders alder.
- Du vil bli fortalt når barnet ditt bør komme tilbake for å få neste injeksjon.

Premature spedbarn (født etter 27 ukers, men tidligere enn 37 ukers graviditet)

Barnet ditt (i alderen 2 måneder til 6 måneder) vil få 3 injeksjoner med et intervall på minst en måned mellom hver dose. Minst seks måneder etter den siste injeksjonen vil barnet ditt få en tilleggsdose (booster).

Barn fra 7 til 11 måneder vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst 1 måneds mellomrom. En tredje dose (booster) vil bli gitt i andre leveår, minst to måneder etter forrige dose.

Barn fra 12 måneder til 5 år vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst to måneders mellomrom.

Spesielle populasjoner:

Barn fra 6 uker og opp til 5 års alder som ansees å ha større risiko for å få pneumokokkinfeksjon (som barn med hiv-infeksjon, sigdcellesykdom eller svekket eller unormal milt-funksjon) kan få Synflorix. Snakk med legen din for å få informasjon om antall doser og tidspunkt for vaksinerings av barnet ditt.

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon er det viktig at du setter opp en ny avtale slik at du og legen kan diskutere hvordan dere skal gå frem for å gi beskyttelse til barnet ditt.

Dersom du har flere spørsmål om bruken av denne vaksinen, spør legen din, apotek eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige allergiske reaksjoner forekommer svært sjelden (med opptil 1 av 10000 vaksinedoser). Disse kan gjenkjennes ved:

- Høvent og kløende utslett (elveblest)
- Hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (angioødem), som kann forårsake vanskeligheter med å puste
- Kollaps

Disse reaksjonene vil vanligvis inntreffe før du forlater legekantoret/helsestasjonen. Hvis barnet ditt får noen av disse symptomene må du umiddelbart kontakte lege.

Svært vanlige (kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser)

- smerte, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet
- høy feber på 38 °C eller høyere
- tretthet
- irritabilitet
- nedsatt appetitt

Vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 10 vaksinedoser)

- hardhet på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 100 vaksinedoser)

- kløe, blodpropp, blødning eller en liten klump på injeksjonsstedet
- kvalme, diaré eller oppkast
- uvanlig gråt
- midlertidig åndedrettsstans (apnè) hvis barnet ditt er født for tidlig (før eller i uke 28 av svangerskapet)
- hodepine
- hudutslett
- diffus hevelse av arm eller ben der vaksinen er injisert, i enkelte tilfeller også nærliggende ledd
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 1000 vaksinedoser)

- anfall uten feber eller på grunn av høy feber
- allergisk reaksjon slik som hudutslett
- kollaps (plutselig muskelslapphet), perioder med bevisstløshet eller tap av bevissthet, og blekhet eller blålig misfarget hud

Svært sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 10000 vaksinedoser)

- Kawasakis sykdom (hovedsymptomer på sykdom er for eksempel: feber, hudutslett, hovne lymfeknuter, betennelse og utslett på slimhinner i munnen og svelget).

Boosterdoser med Synflorix kan øke risikoen for bivirkninger.

For barn > 12 måneder kan risikoen for å få smerte på injeksjonsstedet øke med økende alder.

Hos svært premature barn (født i 28. uke i svangerskapet eller tidligere) kan det forekomme lengre intervaller mellom hvert åndedrag enn normalt i 2-3 dager etter vaksinasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Synflorix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Synflorix

- Virkestoff er:

En dose à 0,5 ml inneholder:

Pneumokokk polysakkarid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbert til aluminiumfosfat

0,5 milligram Al³⁺ totalt

² konjugert til protein D (stamme fra ikke typbar *Haemophilus influenzae*)-bærerprotein 9-16 mikrogram

³ konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein

5 –10 mikrogram

⁴ konjugert til difteritoksoid-bærerprotein

3–6 mikrogram

- Andre innholdsstoffer er: natrium
- klorid (se punkt 2 for mer informasjon) og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Synflorix ser ut og innholdet i pakningen

- Injeksjonsvæske, suspensjon
- Synflorix er en uklar, hvit suspensjon
- Synflorix er tilgjengelig i hetteglass for 1 dose i pakninger med 1, 10 eller 100
- Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Et fint hvitt bunnfall med en klar, fargeløs supernatant kan sees ved lagring av hetteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Innholdet i hetteglasset bør inspiseres visuelt både før og etter omrysting for fremmede partikler og/eller unormalt fysisk utseende før administrering. Kassér vaksinen dersom noe av dette observeres.

La vaksinen oppnå romtemperatur før bruk.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Ved bruk av hetteglass, skal dosen på 0,5 ml trekkes opp i en sprøyte med en egnet steril kanyle (21G til 25G). Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering av innholdet.

Bytt kanyle før administrering, slik at du bruker en ny steril kanyle.

Vaksinen er kun til intramuskulær bruk. Den skal ikke gis intravaskulært.

Hvis Synflorix gis samtidig med andre vaksiner, bør det brukes ulike injeksjonssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vaksiner. Dersom en vaksinedose er trukket opp i en sprøyte for injeksjon, må kanylen som ble brukt til å trekke opp vaksinen byttes med en kanyle som er egnet for intramuskulær injeksjon.

Ubrukt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Synflorix injeksjonsvæske, suspensjon i multidosebeholder (4 doser) vaksine mot pneumokokkinfeksjon (polysakkarid, konjugert, adsorbert)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut til barnet ditt. Ikke gi den videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se punkt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix
3. Hvordan du bruker Synflorix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Synflorix
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Synflorix er og hva det brukes mot

Synflorix er en vaksine. Din lege eller helsesøster vil gi barnet ditt denne vaksinen som en injeksjon.

Den brukes for å beskytte barn fra 6 uker til 5 års alder mot:

En bakterie som kalles *Streptococcus pneumoniae*. Denne bakterien kan forårsake alvorlige sykdommer som hjernehinnebetennelse, sepsis (blodforgiftning) og bakteriemi (bakterier i blodet), og øre- eller lungebetennelse.

Hvordan Synflorix virker

Synflorix hjelper kroppen å lage egne antistoffer. Antistoffene utgjør en del av immunsystemet som beskytter barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Synflorix

Bruk ikke Synflorix:

- hvis barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller et av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (se punkt 6).
Tegn på en allergisk reaksjon kan være kløende utslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.
- dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder barnet ditt vil vaksineringsen utsettes til barnet ditt er bedre. En lettere infeksjon slik som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Snakk likevel med legen først.

Synflorix bør ikke gis hvis noen av disse punktene gjelder barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix blir gitt til barnet ditt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før vaksinen gis dersom:

- barnet ditt har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Hos barn fra 2 års alder kan besvimelse forekomme etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om barnet ditt har besvimt ved tidligere injeksjoner.

Som for alle vaksiner kan ikke Synflorix gi fullstendig beskyttelse hos alle barn som vaksineres.

Synflorix beskytter bare mot infeksjoner forårsaket av bakteriene som vaksinen er utviklet for.

Det kan hende at barn med svekket immunforsvar (for eksempel på grunn av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller immunsuppressiv behandling) ikke får fullt utbytte av Synflorix.

Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apotek før Synflorix gis.

Barn over 5 års alder

For barn over 5 års alder har ikke sikkerhet og effekt blitt fastslått, derfor er det ikke anbefalt å vaksinere disse barna.

Andre legemidler og Synflorix

Snakk med lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke andre legemidler, eller hvis de nylig har fått en annen vaksine. Det kan hende at Synflorix ikke virker like godt dersom barnet ditt tar legemidler som påvirker immunsystemets evne til å bekjempe infeksjoner.

Synflorix kan gis samtidig med andre barnevaksiner slik som vaksine mot difteri, stivkrampe, pertussis (kikhoste), *Haemophilus influenzae* type b, oral eller inaktivert polio, hepatitt B, meslinger-kusma-røde hunder (MMR), vannkopper, oral vaksine mot rotavirus og meningokokk serogruppe C og serogruppe A, C, W-135, Y konjugatvaksiner. Det vil bli brukt forskjellige injeksjonssteder for hver vaksine.

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt et febernedssettende legemiddel (for eksempel paracetamol) før eller umiddelbart etter Synflorix gis, spesielt hos barn som vaksineres med Synflorix og samtidig med vaksiner som inneholder helcelle pertussis. Det er også anbefalt å administrere et legemiddel som nedsetter feber hos barn med krampesykdommer eller en tidligere historie med feberkramper.

De oppnådde antistoffnivåene kan imidlertid bli noe redusert hvis barnet ditt har tatt paracetamol før eller umiddelbart etter Synflorix gis. Det er ikke kjent om reduksjonen i antistoffnivåer har en innvirkning på beskyttelsen mot pneumokokksykdom.

Synflorix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Synflorix

Hvordan vaksinen gis

Synflorix injiseres alltid i en muskel. Dette er vanligvis i låret eller overarmen.

Hvor mye gis

Barnet ditt (i alderen 6 uker til 6 måneder) vil vanligvis følge et program med 4 injeksjoner i henhold til offisielle anbefalinger. Helsepersonell kan også følge et alternativt program. Det er viktig at du følger instruksjonene som gis fra legen eller sykepleier for å fullføre vaksinasjonsprogrammet.

- Hver injeksjon gis med minst én måneds mellomrom med unntak av den siste injeksjonen (booster) som gis minst 6 måneder etter den tredje injeksjonen.
- Første injeksjon kan gis fra 6 ukers alder. Den siste injeksjonen (booster) kan gis fra 9 måneders alder.
- Du vil bli fortalt når barnet ditt bør komme tilbake for å få neste injeksjon.

Premature spedbarn (født etter 27 ukers, men tidligere enn 37 ukers graviditet)

Barnet ditt (i alderen 2 måneder til 6 måneder) vil få 3 injeksjoner med et intervall på minst en måned mellom hver dose. Minst seks måneder etter den siste injeksjonen vil barnet ditt få en tilleggsdose (booster).

Barn fra 7 til 11 måneder vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst 1 måneds mellomrom. En tredje dose (booster) vil bli gitt i andre leveår, minst to måneder etter forrige dose.

Barn fra 12 måneder til 5 år vil få 2 injeksjoner. Hver injeksjon gis med minst to måneders mellomrom.

Spesielle populasjoner:

Barn fra 6 uker og opp til 5 års alder som ansees å ha større risiko for å få pneumokokkinfeksjon (som barn med hiv-infeksjon eller sigdcellesykdom eller svekket eller unormal milt-funksjon) kan få Synflorix. Snakk med legen din for å få informasjon om antall doser og tidspunkt for vaksinerings av barnet ditt.

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon

Dersom barnet ditt går glipp av en injeksjon er det viktig at du setter opp en ny avtale slik at du og legen kan diskutere hvordan dere skal gå frem for å gi beskyttelse til barnet ditt.

Dersom du har flere spørsmål om bruken av denne vaksinen, spør legen din, apotek eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige allergiske reaksjoner forekommer svært sjelden (med opptil 1 av 10000 vaksinedoser). Disse kan gjenkjennes ved:

- Høvent og kløende utslett (elveblest)
- Hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (angioødem), som kann forårsake vanskeligheter med å puste
- Kollaps

Disse reaksjonene vil vanligvis inntreffe før du forlater legekantoret/helsestasjonen. Hvis barnet ditt får noen av disse symptomene må du umiddelbart kontakte lege.

Svært vanlige (kan forekomme ved flere enn 1 av 10 vaksinedoser)

- smerte, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet
- høy feber på 38 °C eller høyere
- tretthet
- irritabilitet
- nedsatt appetitt

Vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 10 vaksinedoser)

- hardhet på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme ved inntil 1 av 100 vaksinedoser)

- kløe, blodpropp, blødning eller en liten klump på injeksjonsstedet
- kvalme, diaré eller oppkast
- uvanlig gråt
- midlertidig åndedrettsstans (apnè) hvis barnet ditt er født for tidlig (før eller i uke 28 av svangerskapet)
- hodepine
- hudutslett
- diffus hevelse av arm eller ben der vaksinen er injisert, i enkelte tilfeller også nærliggende ledd
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 1000 vaksinedoser)

- anfall uten feber eller på grunn av høy feber
- allergisk reaksjon slik som hudutslett
- kollaps (plutselig muskelslapphet), perioder med bevisstløshet eller tap av bevissthet, og blekhet eller blålig misfarget hud

Svært sjeldne (kan forekomme ved inntil 1 av 10000 vaksinedoser)

- Kawasakis sykdom (hovedsymptomer på sykdom er for eksempel: feber, hudutslett, hovne lymfeknuter, betennelse og utslett på slimhinner i munnen og svelget).

Boosterdoser med Synflorix kan øke risikoen for bivirkninger.

For barn > 12 måneder kan risikoen for å få smerte på injeksjonsstedet øke med økende alder.

Hos svært premature barn (født i 28. uke i svangerskapet eller tidligere) kan det forekomme lengre intervaller mellom hvert åndedrag enn normalt i 2-3 dager etter vaksinasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Synflorix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Synflorix

- Virkestoff er:

En dose à 0,5 ml inneholder:

Pneumokokk polysakkarid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokk polysakkarid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorbert til aluminiumfosfat 0,5 milligram Al³⁺ totalt

² konjugert til protein D (stamme fra ikke typbar *Haemophilus influenzae*)-bærerprotein 9-16 mikrogram

³ konjugert til tetanustoksoid-bærerprotein 5-10 mikrogram

⁴ konjugert til difteritoksoid-bærerprotein 3-6 mikrogram

- Andre innholdsstoffer er: natriumklorid (se punkt 2 for mer informasjon), 2-fenoksyetanol og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Synflorix ser ut og innholdet i pakningen

- Injeksjonsvæske, suspensjon i multidosebeholder (4 doser)
- Synflorix er en uklar, hvit suspensjon
- Synflorix er tilgjengelig i hetteglass med 4 doser i pakninger med 10 eller 100.
- Ikke alle pakningsstørrelser må markedsføres.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Et fint hvitt bunnfall med en klar, fargeløs supernatant kan sees ved lagring av hetteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Innholdet i hetteglasset bør inspiseres visuelt både før og etter omrysting for fremmede partikler og/eller unormalt fysisk utseende før administrering. Kassér vaksinen dersom noe av dette observeres.

La vaksinen oppnå romtemperatur før bruk.

Vaksinen må omrystes godt før bruk.

Etter at 4-dosehetteglasset er åpnet kan vaksinen oppbevares inntil 28 dager i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Hvis vaksinen ikke brukes innen 28 dager, må den kasseres.

Ved bruk av multidosehetteglass, skal hver dose på 0,5 ml trekkes opp i en sprøyte med en egnet steril kanyle (21G til 25G). Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering av innholdet.

Bytt kanyle før administrering, slik at du bruker en ny steril kanyle.

Vaksinen er kun til intramuskulær bruk. Den skal ikke gis intravaskulært.

Hvis Synflorix gis samtidig med andre vaksiner, bør det brukes ulike injeksjonssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vaksiner. Dersom en vaksinedose er trukket opp i en sprøyte for injeksjon, må kanylen som ble brukt til å trekke opp vaksinen byttes med en kanyle som er egnet for intramuskulær injeksjon.

Ubrukt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.