

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synflorix suspensie injectabilă în seringă preumplută  
Synflorix suspensie injectabilă  
Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (2 doze)  
Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (4 doze)

Vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup> adsorbit pe fosfat de aluminiu

0,5 miligrame Al<sup>3+</sup> în total

<sup>2</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D  
(derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil)

9-16 micrograme

<sup>3</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic

5-10 micrograme

<sup>4</sup> conjugată cu proteina transportor pentru toxoidul difteric

3-6 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.  
Vaccinul este o suspensie tulbure de culoare albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă împotriva bolilor pneumococice invazive, a pneumoniei și a otitei medii acute cauzate de *Streptococcus pneumoniae* la sugari și copii începând cu vârsta de 6 săptămâni și până la împlinirea vârstei de 5 ani. Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații referitoare la protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Utilizarea Synflorix trebuie stabilită în funcție de recomandările oficiale, luând în considerare impactul bolilor pneumococice asupra diferitelor grupe de vârstă, precum și variabilitatea epidemiologică în diferite zone geografice.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Schemele de imunizare pentru Synflorix trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Synflorix să urmeze întregul program de vaccinare cu Synflorix.

### **Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni**

#### Schema de vaccinare primară cu trei doze

Schema de imunizare recomandată pentru asigurarea protecției optime constă în administrarea a patru doze, a câte 0,5 ml fiecare. Schema de vaccinare primară pentru sugari constă în administrarea a trei doze, prima doză fiind administrată la vârsta de 2 luni și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârsta de 6 săptămâni. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a patra doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială, care se poate face începând cu vârsta de 9 luni (preferabil, între vârsta de 12 și 15 luni a pacientului) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Schema de vaccinare primară cu două doze

Alternativ, când Synflorix este administrat în cadrul unui program de rutină de imunizare a sugarilor, se poate administra o schemă cu trei doze, a câte 0,5 ml fiecare. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârsta de 6 săptămâni, cu administrarea celei de-a doua doză 2 luni mai târziu. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a treia doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială, care se poate face începând cu vârsta de 9 luni (preferabil între vârsta de 12 și 15 luni a pacientului) (vezi pct. 5.1).

### **Sugari prematuri (născuți după o perioadă de gestație de 27-36 săptămâni)**

La nou-născuții prematuri, născuți după cel puțin 27 de săptămâni de gestație, schema recomandată de imunizare constă în administrarea a patru doze, a câte 0,5 ml fiecare. Schema primară de imunizare pentru sugari constă în administrarea a trei doze, cu prima doză administrată la vârsta de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a patra doză) la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială (vezi pct. 4.4. și 5.1).

### **Sugari și copii nevaccinați anterior cu vârsta $\geq$ 7 luni**

- sugarii cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni. Schemele de vaccinare primare constau în administrarea a două doze, a câte 0,5 ml fiecare, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Se recomandă administrarea unei doze de rapel (a treia doză) în cel de-al doilea an de viață, la un interval de cel puțin 2 luni după ultima doză din schema de vaccinare primară.
- copiii cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani. Schemele de vaccinare constau în administrarea a două doze, a câte 0,5 ml fiecare, cu un interval de cel puțin 2 luni între doze.

### **Grupe speciale de pacienți**

La persoanele cu boli preexistente care predispun la afecțiuni pneumococice invazive (cum sunt infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), siclemia sau disfuncția splenică), Synflorix se poate administra în conformitate cu schemele de vaccinare mai sus menționate, cu excepția schemei de vaccinare cu 3 doze ce trebuie administrată ca vaccinare primară la copiii care încep vaccinarea la vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Synflorix la copiii cu vârsta de peste 5 ani nu au fost stabilite.

### **Utilizarea Synflorix împreună cu alte vaccinuri pneumococice conjugate**

Sunt disponibile date clinice limitate cu privire la utilizarea Synflorix și a vaccinului pneumococic conjugat 13-valent (PCV13) în cadrul programului de vaccinare al unei persoane (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Locurile de elecție sunt partea anterolaterală a coapsei la sugari și mușchiul deltoid al brațului la copiii mici.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare dintre proteinele transportoare.

Similar altor vaccinuri, administrarea Synflorix trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum este o răceală, nu trebuie să determine amânarea vaccinării.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie să fie clar înregistrate.

#### Înainte de imunizare

Similar tuturor vaccinurilor care se administrează pe cale injectabilă, este necesar să fie întotdeauna imediat disponibile tratamentul și supravegherea medicală adecvate, în eventualitatea reacțiilor anafilactice rare, care pot să apară ca urmare a administrării vaccinului.

Trebuie luate în considerare riscul potențial de apnee și necesitatea monitorizării respiratorii timp de 48 – 72 ore, atunci când se administrează schemele primare de imunizare la nou-născuți foarte prematuri (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de gestație) și, în special, în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie. Deoarece beneficiul vaccinării este important în cadrul acestui grup de sugari, vaccinarea nu trebuie oprită sau amânată.

Synflorix nu trebuie administrat în nicio situație pe cale intravasculară sau intradermică. Nu sunt disponibile date privind administrarea Synflorix pe cale subcutanată.

La copiii începând cu vârsta de 2 ani, sincopa (leșinul) poate să apară după, sau chiar înaintea oricărei vaccinări, ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Este important să fie luate măsuri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Similar altor vaccinuri administrate pe cale intramusculară, Synflorix trebuie administrat cu prudență persoanelor cu trombocitopenie sau cu orice altă tulburare de coagulare, deoarece la aceste persoane poate apărea sângerarea ca urmare a administrării intramusculare.

#### Informații privind protecția conferită de vaccin

Trebuie, de asemenea, urmate recomandările oficiale de imunizare împotriva difteriei, tetanosului și *Haemophilus influenzae* tip b.

Nu există dovezi suficiente că Synflorix ar oferi protecție împotriva serotipurilor pneumococice care nu sunt conținute în vaccin, cu excepția serotipului reactiv încrucișat 19A (vezi pct. 5.1) sau împotriva *Haemophilus influenzae* non-tipabil. Synflorix nu oferă protecție împotriva altor microorganisme.

Similar oricărui vaccin, este posibil ca Synflorix să nu protejeze toate persoanele vaccinate împotriva bolii pneumococice invazive, pneumoniei sau otitei medii cauzate de serotipurile pneumococice conținute în vaccin și de către serotipul reactiv încrucișat 19A. În plus, deoarece otita medie și pneumonia sunt cauzate de mai multe microorganisme, altele decât serotipurile de *Streptococcus pneumoniae* reprezentate de către vaccin, se așteaptă ca protecția totală împotriva acestor boli să fie limitată și substanțial mai mică decât protecția obținută împotriva bolii invazive provocate de serotipurile prezente în vaccin și de către serotipul 19A (vezi pct. 5.1).

În studiile clinice, administrarea de Synflorix a determinat răspunsuri imunitare pentru toate cele zece serotipuri incluse în vaccin, dar magnitudinea acestor răspunsuri imunitare a variat în funcție de serotip. Răspunsurile imunitare funcționale în cazul serotipurilor 1 și 5 au fost mai mici ca mărime decât răspunsul în cazul celorlalte serotipuri. Nu se cunoaște dacă acest răspuns imunitar mai mic în cazul serotipurilor 1 și 5 va determina o eficacitate protectoare mai mică împotriva bolii pneumococice invazive, a pneumoniei sau a otitei medii cauzate de aceste două serotipuri (vezi pct. 5.1).

Copiii trebuie să li se stabilească schemele de vaccinare cu Synflorix corespunzătoare vârstei la începutul schemelor de vaccinare (vezi pct. 4.2).

#### Terapia imunosupresivă și imunodeficiența

Copiii cu responsivitate imunitară afectată, fie din cauza utilizării terapiei imunosupresive, unui defect genetic, infecției cu HIV, unei expuneri precoce la terapia antiretrovirală și/sau la HIV sau alte cauze, pot avea un răspuns în anticorpi mai redus după vaccinare.

Există date disponibile privind siguranța și imunogenitatea vaccinului la sugari infectați cu HIV (asimptomatici sau cu simptome ușoare conform clasificării OMS), sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv, la copii cu siclemie și la copii cu disfuncție splenică (vezi pct. 4.8 și 5.1). Nu există date disponibile privind siguranța și imunogenitatea Synflorix la persoanele aparținând altor grupuri imunocompromise specifice, iar vaccinare va fi evaluată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.2).

La copiii cu vârsta  $\geq 2$  ani cu afecțiuni (cum sunt siclemie, asplenie, infecție cu HIV, boli cronice sau care prezintă alte afecțiuni care compromit sistemul imunitar) care îi supun unui risc crescut de infecții pneumococice determinate de *Streptococcus pneumoniae*, administrarea vaccinului pneumococic conjugat nu înlocuiește administrarea vaccinului polizaharidic pneumococic cu 23 valențe. Copiii cu risc mare de infecții pneumococice și cu vârsta  $\geq 24$  luni, cărora le-a fost deja administrată schema primară de vaccinare cu Synflorix, li se va administra vaccinul polizaharidic pneumococic cu 23 valențe, oricând este recomandat. Intervalul între administrarea vaccinului pneumococic conjugat (Synflorix) și utilizarea vaccinului polizaharidic pneumococic cu 23 valențe nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni. Nu sunt disponibile date care să indice dacă administrarea vaccinului polizaharidic pneumococic la copiii cărora li s-a administrat o primă doză de Synflorix poate determina o hiporesponsivitate la dozele ulterioare de vaccin polizaharidic pneumococic sau de vaccin pneumococic conjugat.

#### Utilizarea profilactică a antipireticelor

Administrarea profilactică de antipiretice, înainte sau imediat după administrarea vaccinurilor, poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor febrile post-vaccinale. Datele clinice generate în cadrul studiilor cu paracetamol și ibuprofen sugerează că utilizarea profilactică a paracetamolului poate reduce incidența febrei, în

timp ce utilizarea profilactică a ibuprofenului a demonstrat un efect limitat în reducerea incidenței febrei. Datele clinice sugerează că paracetamolul ar putea reduce răspunsul imun la Synflorix. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Utilizarea profilactică a medicamentelor antipiretice se recomandă:

- tuturor copiilor cărora li se administrează Synflorix simultan cu vaccinuri care conțin pertussis complet celular, din cauza ratei mai mari a recăderilor febrile (vezi pct. 4.8).
- copiilor cu boli convulsive sau cu un istoric de convulsii febrile.

Tratamentul antipiretic trebuie inițiat în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Utilizarea în asociere cu alte vaccinuri

Synflorix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate [inclusiv DTPa-VHB-VPI/Hib și DTPc-VHB/Hib]: vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular (DTPa), vaccinul hepatitic B (VHB), vaccinul polio inactivat (VPI), vaccinul *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul diftero-tetano-pertussis celular (DTPc), vaccinul rujeolă-oreion-rubeolă (ROR), vaccinul varicelic, vaccinul meningococic serogrup C conjugat (conjugat cu CRM<sub>197</sub> și TT), vaccinul meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y (conjugat cu TT), vaccinul polio oral (VPO) și vaccinul rotavirus oral. Vaccinurile diferite administrate pe cale injectabilă trebuie întotdeauna administrate în locuri diferite.

Studiile clinice au demonstrat că nu au fost influențate răspunsurile imunitare și profilurile de siguranță ale vaccinurilor administrate concomitent, cu excepția răspunsului pentru virusul polio inactivat de tip 2, în cazul căruia au fost observate rezultate inconsecvente între studii (seroprotecția a variat de la 78% până la 100%). În plus, la administrarea concomitentă a vaccinului meningococic conjugat pentru serogrupurile A, C, W-135 și Y (conjugat cu TT) cu o doză de rapel de Synflorix, pe parcursul celui de-al doilea an de viață, la copii vaccinați cu Synflorix - schema de vaccinare primară cu 3 doze, au fost observate scăderi ale mediilor geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor și ale titrului testului opsonofagocitic (TOF MGC) pentru un singur serotip pneumococic (18 C). Pentru celelalte nouă serotipuri pneumococice, administrarea concomitentă nu a avut nicio influență. A fost observată creșterea răspunsului anticorpilor la toxoidul difteric și toxoidul tetanic. Nu se cunoaște relevanța clinică a observațiilor de mai sus.

#### Utilizarea concomitentă cu medicamente imunosupresoare sistemice

Similar altor vaccinuri, este posibil ca în cazul pacienților tratați cu imunosupresoare să nu apară un răspuns adecvat.

#### Utilizarea concomitentă cu antipiretice administrate profilactic

Datele clinice sugerează că administrarea profilactică a paracetamolului, utilizată pentru a reduce rata posibilelor reacții febrile după vaccinare, ar putea reduce răspunsul imun la Synflorix. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută. Vezi pct. 4.4.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Synflorix nu este destinat utilizării la adulți. Nu sunt disponibile date privind utilizarea în timpul sarcinii și alăptării la om și nici studii privind efectele asupra funcției de reproducere la animale.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Synflorix a avut la bază studii clinice care au implicat administrarea a 63 905 doze de Synflorix în scheme de vaccinare primară la 22 429 copii sănătoși și 137 sugari prematuri. În plus, la 19 466 copii și 116 sugari prematuri s-a administrat o doză de rapel de Synflorix în cel de al doilea an de viață. De asemenea, siguranța a fost evaluată la 435 copii nevaccinați anterior, cu vârste cuprinse între 2 și 5 ani, dintre care la 285 de subiecți au fost administrate 2 doze de Syflorix.

În toate studiile, Synflorix a fost administrat concomitent cu vaccinurile recomandate pentru copii.

La sugari, reacțiile adverse observate cel mai frecvent după vaccinarea primară au fost eritemul la nivelul locului de injectare și iritabilitatea, care au apărut la aproximativ 41%, respectiv 55% din toate dozele. După vaccinarea de rapel, cele mai frecvente reacții adverse au fost durerea la nivelul locului de injectare și iritabilitatea, care au apărut la aproximativ 51%, respectiv 53%. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au durat mult în timp.

Nu a fost observată o creștere a incidenței sau a severității reacțiilor adverse în cazul administrării dozelor ulterioare din cadrul schemelor primare de vaccinare.

Reactogenitatea locală observată în cazul administrării schemei primare de vaccinare a fost similară la sugarii cu vârstă < 12 luni și la copiii cu vârstă > 12 luni, cu excepția durerii raportate la locul administrării, a cărei incidență a crescut o dată cu creșterea vârstei: durerea a fost raportată la mai mult de 39% dintre sugarii cu vârstă <12 luni și la mai mult de 58% dintre copiii cu vârstă >12 luni.

La copiii cu vârsta > 12 luni, după vaccinarea de rapel, este mai probabilă prezența de reacții la locul administrării în comparație cu incidențele observate la sugari pe parcursul efectuării schemelor de vaccinare primară cu Synflorix.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, după vaccinarea în afara schemei, urticaria a fost raportată cu o frecvență mai mare (mai puțin frecvent), în comparație cu incidențele observate la sugari pe parcursul efectuării schemelor de vaccinare primară și de rapel.

Reactogenitatea a fost mai mare la copiii cărora li s-a administrat concomitent vaccin pertussis celular complet. Într-un studiu clinic, copiilor li s-a administrat fie Synflorix (N=603), fie Prevenar septavalent (N=203), concomitent cu un vaccin ce conținea DTPc. După prima schemă de vaccinare primară, au fost raportate febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  și  $> 39^{\circ}\text{C}$  la 86,1%, respectiv 14,7% dintre copiii cărora li s-a administrat Synflorix și la 82,9%, respectiv 11,6% dintre copiii cărora li s-a administrat Prevenar septavalent.

În studii clinice comparative, incidența evenimentelor adverse locale și generale raportate în decurs de 4 zile după administrarea fiecărei doze de vaccin Synflorix a avut valori comparabile cu incidența evenimentelor adverse raportate după vaccinarea cu Prevenar septavalent.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (pentru toate categoriile de vârstă) au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt raportate ca fiind:

Foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ )

Frecvente:  $(\geq 1/100 \text{ și } < 1/10)$   
 Mai puțin frecvente:  $(\geq 1/1000 \text{ și } < 1/100)$   
 Rare:  $(\geq 1/10000 \text{ și } < 1/1000)$   
 Foarte rare:  $(< 1/10000)$

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Studii clinice</b>		
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice (cum sunt eczema, dermatita alergică, dermatita atopică)
	Foarte rare	Angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Pierdere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Plâns anormal
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență
	Rare	Convulsii (inclusiv convulsii febrile)
Tulburări vasculare	Foarte rare	Boala Kawasaki
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Apnee la nou-născuții foarte prematuri ( $\leq 28$ săptămâni de gestație) (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Diaree, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Rare	Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă $< 2$ ani), durere, eritem, edem la nivelul locului de injectare.
	Frecvente	Febră $> 39^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă $< 2$ ani), reacții la nivelul locului de injectare, cum este indurația la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare cum sunt hematom, hemoragie și nodul
<i>Reacții adverse raportate suplimentar după vaccinarea de rapel la pacienți cu schema de vaccinare primară efectuată și/sau vaccinare în afara schemei:</i>		
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee (vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani)
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Greață (vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani)
	Mai puțin frecvente	Febră $> 40^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă $< 2$ ani), febră $> 39^{\circ}\text{C}$ măsurată rectal (vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani), edem difuz al membrului la nivelul căruia s-a efectuat injectarea, uneori cu implicare a articulației adiacente, prurit.



<b>Date raportate după punerea pe piață</b>		
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Episod hipoton–hiporesponsiv

#### Grupe speciale de pacienți

Siguranța Synflorix a fost evaluată la 83 de sugari cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/+) (asimptomatici sau cu simptome ușoare conform clasificării OMS), 101 sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/-) și 50 de sugari cu siclemie, cărora li s-a administrat schema de vaccinare primară. Dintre aceștia, la 76, 96 și respectiv 49 de sugari s-a administrat o doză de rapel. Totodată, siguranța Synflorix a fost evaluată la 50 de copii cu siclemie, la care schema de vaccinare a fost inițiată la vârste cuprinse între 7-11 luni, la toți acești copii fiind administrată și doza de rapel, precum și la 50 de copii cu siclemie, la care schema de vaccinare a fost inițiată la vârste cuprinse între 12-23 de luni. Rezultatele sugerează că profilul de siguranță și reactogenicitate a fost comparabil între aceste grupuri și copii sănătoși.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice, codul ATC: J07AL52

#### Date epidemiologice

Cele 10 serotipuri pneumococice incluse în acest vaccin reprezintă principalele serotipuri cauzatoare de boală în Europa, acoperind aproximativ 56% până la 90% din bolile pneumococice invazive (BPI) la copiii cu vârsta < 5 ani. În cadrul acestei grupe de vârstă, serotipurile 1, 5 și 7F sunt responsabile de 3,3% până la 24,1% dintre bolile invazive, în funcție de țară și de perioada de timp studiată.

Pneumonia de diferite etiologii este o cauză majoră de morbiditate infantilă și de mortalitate globală. În cadrul studiilor prospective a fost estimat că infecția cu *Streptococcus pneumoniae* este responsabilă de 30-50% din cazurile de pneumonie.

Otita medie acută (OMA) este o boală frecventă a copilăriei, având diferite etiologii. Bacteriile pot fi responsabile de 60 – 70% dintre episoadele clinice ale OMA. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* non-tipabil (HiNT) sunt cele mai frecvente cauze ale OMA bacteriene la nivel global.

#### Eficacitatea și eficiența în cadrul studiilor clinice

În cadrul unui studiu clinic efectuat în Finlanda (FinIP), de fază III/IV, pe scară largă, dublu-orb, randomizat, tip cohortă, copiii au fost randomizați în cadrul a 4 grupuri, în funcție de cele două scheme de vaccinare utilizate [schema de vaccinare primară cu 2 doze (la vârsta de 3, 5 luni) sau cea cu 3 doze (la vârsta de 3, 4, 5 luni) urmate de administrarea dozei de rapel începând cu vârsta de 11 luni] și le-a fost administrat Synflorix (2/3 din cohorte) sau vaccinuri hepatitice în grupul de control (1/3 din cohorte). În cadrul cohortelor cu vaccinare tardivă conform vârstei, copiii cu vârsta cuprinsă între 7-11 luni la data primei administrări a vaccinului, au fost vaccinați cu Synflorix sau vaccinul hepatitic B din grupul de control conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze, urmată de administrare dozei de rapel și copiii cu vârsta cuprinsă între 12-18 luni la data primei administrări a vaccinului, au fost vaccinați cu 2 doze de Synflorix sau vaccinul hepatitic A din grupul de control. Urmărirea medie, după administrarea primei doze de vaccin a fost de 24 până la 28 luni pentru boala invazivă și pentru pneumonia diagnosticată în spital. În cadrul unui studiu conexe, sugarii au fost monitorizați până la vârsta de aproximativ 21 de luni pentru a determina impactul asupra portajului rinofaringian și cazurile de OMA diagnosticate de medic și raportate de părinți.

În cadrul unui studiu clinic de fază III, pe scară largă, dublu-orb, randomizat (Studiu Clinic al Otitei Medii și al Pneumoniei-COMPAS) desfășurat în Argentina, Panama și Columbia, copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 săptămâni au fost vaccinați cu Synflorix sau cu vaccinul de control împotriva hepatitei B la vârsta de 2, 4 și 6 luni, schema de imunizare primară fiind urmată de vaccinarea cu Synflorix sau cu vaccinul de control împotriva hepatitei A la o vârstă cuprinsă între 15 și 18 luni.

*Boala pneumococică invazivă (care include sepsisul, meningita, pneumonia bacteremică, bacteriemia)*

*Eficacitatea/eficiența în cadrul cohortei de sugari cu vârsta mai mică de 7 luni la înrolarea în studiu*

Eficacitatea sau eficiența vaccinului (EV) a fost demonstrată în prevenirea BPI determinată de serotipurile pneumococice conținute în vaccin și a fost confirmată pe culturi, când Synflorix a fost administrat sugariilor în cadrul schemelor 2+1 sau 3+1 pentru studiul FinIP sau în cadrul schemei de 3+1 în studiul COMPAS (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1: Numărul de cazuri de BPI determinate de serotipurile prezente în vaccin și eficacitatea vaccinului (FinIP) sau eficiența (COMPAS) la sugari cu vârsta mai mică de 7 luni la înrolarea în studiu, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de vaccin (cohorta totală sugari vaccinați)**

Tipul de BPI	FinIP					COMPAS		
	Nr. de cazuri de BPI			EV (ÎI 95%)		Nr. de cazuri de BPI	Grupul de control	EV (ÎI 95%)
	Synflorix schema 3+1	Synflorix schema 2+1	Grupul de control (2)	schema 3+1	schema 2+1			
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
BPI serotip din cadrul vaccinului (1)	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77,3;100)
BPI serotip 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
BPI serotip 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

BPI Boală pneumococică invazivă

EV Eficacitatea vaccinului (FinIP) sau eficiența (COMPAS)

N numărul de subiecți per grup

ÎI Intervalul de încredere

- (1) În studiul FinIP în afara serotipurilor 6B și 14, cazurile de BPI determinate de serotipurile pneumococice conținute în vaccin, confirmate pe culturi, au inclus 7F (1 caz în cadrul cohortele la care s-a administrat Synflorix în schema 2+1), 18C, 19F și 23F (1 caz din fiecare în cadrul cohortelor de control). În studiul COMPAS, în afara serotipurilor 6B și 14, au fost detectate în grupul de control serotipurile 5 (2 cazuri), 18C (4 cazuri) și 23F (1 caz).
- (2) Cele 2 grupuri de cohorte de control ale sugarilor au fost reunite
- (3) valoarea-p <0,0001
- (4) valoarea-p =0,0009
- (5) în cadrul cohortei ATP EV a fost de 100% (ÎI 95%: 74,3; 100; 0 versus 16 cazuri)

În ansamblu, în cadrul studiului FinIP, EV observată împotriva BPI confirmată pe culturi a fost de 100% (ÎI 95%, 85,6; 100,0; 0 versus 14 cazuri) pentru schema de 3+1, 85,8% (ÎI 95%, 49,1; 97,8; 2 versus 14 cazuri) pentru schema 2+1 și 93,0% (ÎI 95%, 74,9 ; 98,9; 2 versus 14 cazuri) indiferent de schema primară de vaccinare. În cadrul studiului COMPAS EV a fost de 66, 7% (ÎI 95%, 21,8; 85,9; 7 versus 21 cazuri).

#### *Eficacitatea după efectuarea schemelor de imunizare tardivă corespunzătoare vârstei*

În rândul celor 15 447 copii din cadrul cohortelor de imunizare tardivă nu au existat cazuri de BPI confirmată pe culturi în grupul vaccinat cu Synflorix, în timp ce în cadrul grupurilor de control au fost observate 5 cazuri de BPI determinate de serotipurile din compoziția vaccinului (serotipurile 4, 6B, 7F, 14 și 19F).

#### Pneumonia

Eficacitatea împotriva pneumoniei a fost analizată în cadrul studiului clinic COMPAS. Durata medie a urmăririi începând cu 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze în cadrul cohortei ATP a fost de 23 luni (cu o durată între 0 și 34 luni) pentru analiza interimară (AI) și de 30 luni (cu o durată între 0 și 44 luni) pentru analiza de la finalul studiului. La sfârșitul acestei perioade de urmărire pentru AI sau pentru finalul de studiu la cohorta ATP, vârsta medie a fost de 29 luni (cu o durată între 4 și 41 luni) și, respectiv, 36 luni (cu o durată între 4 și 50 luni). Procentul de subiecți care au fost vaccinați cu doza de rapel în cadrul cohortei ATP a fost de 92,3%, pentru ambele analize.

Eficacitatea Synflorix împotriva primelor episoade ale Pneumoniei Dobândite în Comunitate (PDC) cu sursă posibil bacteriană care au apărut începând cu 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze a fost demonstrată în cadrul cohortei ATP ( $P \leq 0,002$ ) în cadrul analizei interimare (determinate de un eveniment; criteriul principal de evaluare).

PDC cu sursă posibil bacteriană (B-PDC) este definită ca fiind cazuri de PDC confirmate radiologic cu consolidare alveolară/ difuzie pleurală pe radiografia toracică sau cu infiltrate non-alveolare, dar cu proteina C reactivă (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Eficacitatea vaccinului împotriva B-PDC observată în cadrul analizei interimare este prezentată mai jos (tabelul 2).

**Tabelul 2: Număr și procente de subiecți cu prime episoade de B-PDC apărute începând la 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze de Synflorix sau de vaccin de control și eficacitatea vaccinului (cohortă ATP).**

Synflorix N=10295		Vaccinul de control N=10201		Eficacitatea vaccinului
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (ÎI 95%: 7,7; 34,2)

N numărul de subiecți per grup

n/% numărul/procentajul de subiecți care au raportat un prim episod de B-PDC oricând în intervalul începând la 2 săptămâni după administrarea celei de-a 3 doze

Î Intervalul de încredere

În cadrul analizei interimare (cohortă ATP), eficacitatea vaccinului împotriva primelor episoade de PDC cu consolidare alveolară sau difuzie pleurală (C-PDC, definiție OMS) a fost de 25, 7% (Î 95% : 8,4; 39,6) și împotriva primelor episoade de PDC suspectată clinic care au fost ulterior investigate radiografic a fost de 6,7% (Î 95%: 0,7; 12,3).

În cadrul analizei de sfârșit de studiu (cohortă ATP) eficacitatea vaccinului (primele episoade) împotriva B-PDC a fost de 18,2% (Î 95% : 4,1; 30,3), împotriva C-PDC de 22,4% (Î 95% : 5,7; 36,1) și împotriva PDC suspectată clinic care a fost ulterior investigată radiografic de 7,3% (Î 95%: 1,6; 12,6). Eficacitatea a fost de 100% (Î 95%: 41, 9; 100) împotriva pneumoniei pneumococice de etiologie bacteriemică sau epiemului cauzate de serotipurile conținute de vaccin. Protecția împotriva B-PDC înainte de administrarea dozei de rapel și în momentul sau după administrarea dozei de rapel a fost de 13, 6% (Î 95%: -11,3; 33,0) și respectiv 21,7% (Î 95%: 3,4; 36,5). Pentru C-PDC a fost de 15, 1% (Î 95%: -15,5; 37,6) și respectiv de 26,3% (Î 95% CI: 4,4; 43,2).

Scăderea eficacității în B-PDC și C-PDC a fost mai mare la copiii cu vârsta < 36 luni (eficacitatea vaccinului de 20,6% (Î 95%: 6,5; 32,6) și, respectiv, 24,2% (Î 95% : 7,4; 38,0). Rezultatele de eficacitate a vaccinului la copiii cu vârsta > 36 luni sugerează o descreștere a protecției. Persistența protecției împotriva B-PDC și C-PDC dincolo de vârsta de 36 luni nu este stabilită în prezent.

Rezultatele studiului COMPAS, care a fost efectuat în America Latină necesită o interpretare prudentă, din cauza posibilelor diferențe în epidemiologia pneumoniei în locații geografice diferite.

În cadrul studiului FinIP, eficacitatea vaccinului în reducerea numărului de cazuri de pneumonie diagnosticată în spital (identificată pe baza codurilor ICD 10 pentru pneumonie) a fost de 26,7% (Î 95%: 4,9; 43,5) în cazul administrării schemei de vaccinare 3+1 și de 29,3% (Î 95%: 7,5; 46,3) în cazul administrării schemei de vaccinare 2+1. Pentru schema de vaccinare tardivă, eficacitatea vaccinului a fost de 33, 2% (Î 95%: 3,0; 53,4) în cadrul coortei cu vârsta cuprinsă între 7-11 luni și de 22,4% (Î 95%: -8,7; 44,8) în cadrul coortei cu vârsta cuprinsă între 12-18 luni.

### Otita Medie Acută (OMA)

În cadrul a două studii de eficacitate, studiul COMPAS și studiul POET (studiul privind eficacitatea în otita medie pneumococică) au fost administrate vaccinuri pneumococice conjugate care au în compoziție proteina D: Synflorix și, respectiv, un vaccin investigațional conjugat cu 11 valențe (care conținea în plus serotipul 3).

În studiul COMPAS au fost incluși în cadrul analizei de eficacitate împotriva OMA, 7 214 de subiecți [Cohorta totală vaccinată (CTV)] dintre care 5 989 de subiecți făceau parte din cohorta ATP (Tabelul 3).

**Tabelul 3: Eficacitatea vaccinului împotriva OMA<sup>(1)</sup> în studiul COMPAS**

Tipul sau cauza OMA	Eficacitatea vaccinului (Î 95%)
	ATP <sup>(2)</sup>
OMA clinică	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Orice serotip pneumococic	56,1% (13,4; 77,8)
10 serotipuri pneumococice din cadrul vaccinului	67,1% (17,0; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> non-tipabil (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

Î Intervalul de încredere

- (1) Primul episod
- (2) Perioada de urmărire de maxim 40 de luni începând la 2 săptămâni de la administrarea celei de-a treia doze din cadrul schemei primare de vaccinare
- (3) Fără semnificație statistică pe baza criteriilor predefinite ( $p=0,032$  unilateral). Cu toate acestea, în cadrul cohortei CTV, eficacitatea vaccinului împotriva primului episod de OMA clinică a fost de 19% (Î 95% : 4,4; 31,4).
- (4) Fără semnificație statistică.

Într-un alt studiu extins randomizat, dublu-orb (POET) efectuat în Republica Cehă și Slovacia, la 4 907 copii (cohorta ATP) s-a administrat fie un vaccin investigational cu 11 valențe (11 Pn-PD) care conținea 10 serotipuri din Synflorix (împreună cu serotipul 3 a cărui eficacitate nu a fost demonstrată) sau un vaccin de control (vaccin hepatitic A) conform schemei de vaccinare în lunile 3, 4, 5 și 12-15.

Eficacitatea vaccinului 11 Pn-PD asupra primei apariții a unui episod OMA determinat de serotipurile pneumococice relaționate cu vaccinul a fost de 52,6% (Î 95%: 35,0; 65,5). Eficacitatea specifică serotipurilor în primul episod OMA a fost demonstrată pentru serotipurile 6B (86,5%, Î 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, Î 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, Î 95%: 6,3; 65,4) și 23F (70,8%, Î 95%: 20,8; 89,2). Pentru alte serotipuri vaccinale, numărul de OMA a fost prea mic pentru a permite extragerea oricăror concluzii cu privire la eficacitate. Eficacitatea asupra oricărui episod OMA determinat de oricare serotip pneumococic a fost 51,5%, (Î 95%: 36,8; 62,9). Eficacitatea vaccinului împotriva primului episod de OMA NTHi a fost de 31,1% (Î 95% : -3,7; 54,2, fără semnificație). Eficacitatea împotriva oricărui episod de OMA NTHi a fost de 35, 3% (Î 95%: 1,8; 57,4). Eficacitatea estimată a vaccinului asupra oricăror episoade clinice de otită medie indiferent de etiologie a fost de 33,6% (Î 95%: 20,8; 44,3).

Pe baza procesului de punte imunologică al răspunsului funcțional (OPA) al Synflorix cu formula cu 11 valențe folosită în cadrul studiului POET, este de așteptat ca Synflorix să furnizeze o eficacitate protectoare similară împotriva OMA pneumococice.

Nu a fost observată o creștere a incidenței OMA determinate de alte bacterii patogene sau a serotipurilor non-vaccinale/non-relaționate cu vaccinul nici în cadrul studiului COMPAS (pe baza celor câteva cazuri raportate) nici în cadrul studiului POET.

Eficacitatea împotriva OMA diagnosticate de medic și raportate de părinți a fost studiată în cadrul unui studiu conex din cadrul studiului FinIP. Eficacitatea vaccinului, pentru acest criteriu final de evaluare a eficacității pentru OMA, a fost de 6,1% (Î 95% : -2,7; 14,1) pentru schema de vaccinare primară 3+1 și de 7,4% (Î 95% -2,8; 16,6) pentru schema de vaccinare primară 2+1, în cadrul cohortei de sugari vaccinați.

#### Impactul asupra portajului rinofaringian (PR)

Efectul Synflorix asupra portajului rinofaringian a fost studiat în cadrul a 2 studii, dublu-orb randomizate, care utilizau un grup de control inactiv: în cadrul studiului conex din FinIP din Finlanda (5 023 subiecți) și în cadrul studiului COMPAS (1 700 subiecți).

În cadrul ambelor studii, COMPAS și studiul conex finlandez, Synflorix a redus portajul serotipurilor prezente în vaccin, cu o aparentă creștere în serotipurile non-vaccinale (excluzând pe cele relaționate cu vaccinul) după administrarea dozei de rapel. Rezultatele nu au fost semnificative statistic pe parcursul tuturor analizelor efectuate în studiul COMPAS. Cu toate acestea, evaluate împreună, a existat o tendință de scădere per total a portajului pneumococic.

În cadrul ambelor studii au existat scăderi semnificative ale serotipurilor individuale 6B și 19F. În cadrul studiului conex finlandez a fost observată, de asemenea, o reducere semnificativă pentru serotipurile individuale 14, 23F și, în cadrul schemei primare de vaccinare cu 3 doze, pentru serotipul reactiv încrucișat 19A.

În cadrul unui studiu clinic a fost evaluat PR la sugari cu serologie HIV-pozitiv (N = 83) și sugari cu serologie HIV-negativ, născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv (N = 101) și a fost comparat cu datele obținute la sugari cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-negativ (N=100). Expunerea la sau infecția cu HIV nu au dus, aparent, la modificarea efectului Synflorix asupra portajului pneumococic până la vârsta de 24-27 luni (de exemplu, până la 15 luni după administrarea dozei de rapel).

Eficacitatea în cadrul supravegherii de după punerea pe piață

În Brazilia, Synflorix a fost introdus în cadrul programului național de imunizare (PNI) folosind o schemă de administrare la copii de 3+1 doze (la vârsta de 2, 4 și 6 luni, cu o doză de rapel la 12 luni) și în cadrul unei campanii de vaccinare tardivă la copiii cu vârste până în 2 ani. Pe baza supravegherii de aproape 3 ani în urma introducerii Synflorix, un studiu pe cazuri controlate, conforme, a raportat o scădere semnificativă a BPI confirmată pe culturi sau confirmată PCR determinată de orice serotip din compoziția vaccinului și a BPI determinată de serotipurile individuale 6B, 14 și 19A.

**Tabel 4: Rezumatul eficienței Synflorix împotriva BPI în Brazilia**

Tipuri de BPI <sup>(1)</sup>	Eficacitatea ajustată <sup>(2)</sup> % (ÎI 95%)
BPI provocată de orice serotip din cadrul vaccinului <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9; 92,3)
- Pneumonie invazivă sau bacteriemie	81,3% (46,9; 93,4)
- Meningită	87,7% (61,4; 96,1)
BPI provocată de serotipuri individuale <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) BPI confirmată pe culturi sau PCR

(2) Eficacitatea ajustată reprezintă reducerea procentuală a BPI în cadrul grupului vaccinat cu Synflorix în comparație cu grupul nevaccinat, fiind controlați factorii perturbatori.

(3) Cazurile confirmate pe culturi sau PCR pentru serotipurile 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F au contribuit la analiză.

(4) Serotipuri individuale pentru care a fost obținută semnificația statistică în cadrul analizei eficacității controlând factorii perturbatori (nu au fost făcute ajustări pentru multiplicitate).

În Finlanda, Synflorix a fost introdus în cadrul PNI folosind o schemă de administrare la copii de 2+1 doze (la vârsta de 3 și 5 luni, cu o doză de rapel la 12 luni), fără campanie de vaccinare tardivă. Comparația înainte și după introducerea în PNI sugerează o scădere semnificativă în incidența oricărei BPI confirmată pe culturi, orice BPI provocată de serotipurile din cadrul vaccinului și BPI determinată de serotipul 19A.

**Tabel 5: Ratele BPI și reducerile corespunzătoare ale ratelor în Finlanda**

BPI	Incidența per 100 000 persoane-în anii expunerii		Reducerea relativă a ratei <sup>1)</sup> % (95% CI)
	Înainte de PNI	După PNI	
Oricare confirmată pe culturi	62,9	12,9	80% (72; 85)

Oricare provocată de serotipurile din cadrul vaccinului <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotipul 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) Reducerea relativă a ratei indică cât de mult a fost redusă incidența BPI la copiii cu vârsta  $\leq 5$  ani în cadrul cohortei la care s-a administrat Synflorix (urmărită pe o perioadă de 3 ani după introducerea în PNI) în comparație cu cohortele nevaccinate, cu date istorice, organizate pe vârstă, anotimp (fiecare urmărită pe o perioadă de 3 ani înainte de introducerea Synflorix în cadrul PNI).

(2) Cazurile confirmate pe culturi pentru serotipurile 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F au contribuit la analiză.

În Quebec, Canada, Synflorix a fost introdus în cadrul programului de imunizare a sugariilor (schema de imunizare primară cu 2 doze la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni și o doză de rapel administrată la 12 luni) după utilizarea de Prevenar septavalent pe parcursul a 4,5 ani. Pe baza supravegherii de 1,5 ani după introducerea Synflorix, cu un procent de acoperire de peste 90% în cadrul grupului de vârstă eligibil pentru vaccinare, a fost observată o scădere a incidenței BPI induse de serotipurile din compoziția vaccinului (determinată mai ales de schimbările cu privire la boala provocată de serotipul 7F) fără a fi observată o creștere concomitentă în incidența BPI determinată de serotipurile care nu intră în compoziția vaccinului. În ansamblu, incidența BPI a fost de 35/100 000 persoane - în anii în care cohortele au fost expuse la Synflorix și de 64/100 000 persoane - în anii expunerii la Prevenar septavalent, reprezentând o diferență semnificativă statistic ( $p = 0,03$ ). Nu a putut fi determinat un efect direct cauză-efect pe baza studiilor observaționale de acest tip.

#### Date de imunogenitate

##### Non-inferioritatea imunologică față de Prevenar septavalent

Evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI) înainte de obținerea licenței a fost bazată pe compararea răspunsurilor imune obținute în cazul celor șapte serotipuri comune pentru Synflorix și un alt vaccin pneumococic conjugat (adică, Prevenar septavalent), pentru care eficacitatea protectoare a fost evaluată în prealabil, așa cum a fost recomandat de OMS. Au fost măsurate, de asemenea, răspunsurile imune obținute la cele trei serotipuri care există în plus în compoziția Synflorix.

Într-un studiu clinic comparativ direct cu Prevenar septavalent, non-inferioritatea răspunsului imun la Synflorix, așa cum este măsurată prin testul ELISA, a fost demonstrată pentru toate serotipurile, cu excepția 6B și 23F (limita superioară a  $\hat{I}$  96,5% în jurul diferenței dintre grupuri  $>10\%$ ) (Tabelul 6). Pentru serotipurile 6B și 23F, 65,9%, respectiv 81,4% dintre sugarii vaccinați la 2, 3 și 4 luni au atins valoarea prag a anticorpilor (de 0,2  $\mu\text{g/ml}$ ) la o lună după administrarea celei de a treia doze de Synflorix, în comparație cu 79,0%, respectiv 94,1%, după utilizarea a trei doze de Prevenar septavalent. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară, deoarece Synflorix s-a dovedit a fi eficace în cazul bolii pneumococice invazive (BPI) determinată de serotipul 6B în cadrul unui studiu clinic dublu-orb, randomizat, de tip cohortă (vezi Tabelul 1).

Procentul copiilor vaccinați care au atins valoarea prag pentru cele trei serotipuri suplimentare din compoziția Synflorix (1, 5 și 7F) a fost de 97,3%, 99,0%, respectiv de 99,5% iar răspunsul împotriva celor 7 serotipuri comune (95,8%) a fost cel puțin la fel de bun ca răspunsul la Prevenar agregat septavalent.

**Tabel 6: Analiză comparativă între Prevenar septavalent și Synflorix, în procente de subiecți cu concentrații în anticorpi  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ , la o lună după administrarea dozei 3**

Anticorp	Synflorix		Prevenar septavalent		Diferență $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (Prevenar septavalent minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	$\hat{I}$ 96,5%	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16

Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Mediile geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor post-vaccinare primară apărute după vaccinarea cu Synflorix împotriva celor șapte serotipuri comune au fost mai mici decât cele observate la Prevenar septavalent. MCG pre-rapel (8 până la 12 luni după ultima doză din schema de vaccinare primară) au fost, în general, similare pentru ambele vaccinuri. După doza de rapel, MCG observate la administrarea de Synflorix au fost mai mici în cazul celor mai multe serotipuri comune cu Prevenar septavalent.

În același studiu, Synflorix a demonstrat că determină formarea de anticorpi funcționali pentru toate serotipurile conținute în vaccin. Pentru fiecare dintre cele șapte serotipuri comune, 87,7% până la 100% dintre copiii vaccinați cu Synflorix și 92,1% până la 100% dintre copiii vaccinați cu Prevenar au atins un titru OPA  $\geq 8$  la o lună după administrarea celei de a treia doze. Diferența între ambele vaccinuri în termeni de procente de subiecți vaccinați cu titruri OPA  $\geq 8$  a fost  $<5\%$  pentru toate serotipurile comune, inclusiv 6B și 23F. Mediile geometrice ale concentrațiilor (MGC) anticorpilor post-vaccinare primară și post-rapel observate la administrarea Synflorix au fost mai mici decât cele observate la administrarea de Prevenar septavalent pentru cele șapte serotipuri comune, cu excepția serotipului 19F.

În cazul serotipurilor 1, 5 și 7F, procentele copiilor vaccinați cu Synflorix care au atins un titru OPA  $\geq 8$  au fost de 65,7%, 90,9%, respectiv 99,6% după vaccinarea primară și de 91,0%, 96,3%, respectiv 100% după rapel. Răspunsul OPA pentru serotipurile 1 și 5 a fost de o magnitudine mai mică decât răspunsul pentru fiecare dintre celelalte serotipuri. Nu se cunosc implicațiile acestor date cu privire la eficacitatea protectoare. Răspunsul la serotipul 7F a fost de același ordin de mărime ca în cazul celor șapte serotipuri comune celor două vaccinuri.

De asemenea, a fost demonstrat faptul că Synflorix induce un răspuns imunitar la serotipul reactiv încrucișat 19A, 48,8% (ÎI 95%: 42,9; 54,7) dintre copiii vaccinați atingând un titru OPA  $\geq 8$  la o lună după administrarea dozei de rapel.

Administrarea celei de a patra doze (doza de rapel) într-al doilea an de viață a indus un răspuns anamnestic al anticorpilor, măsurat prin testele ELISA și OPA pentru serotipurile vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A, demonstrând inducerea memoriei imunitare după efectuarea schemei de vaccinare primară corespunzătoare cu trei doze.

### Date suplimentare de imunogenitate

#### *Sugari cu vârsta între 6 săptămâni și 6 luni*

#### *Schema de vaccinare primară cu 3 doze*

În studiile clinice, imunogenitatea Synflorix a fost evaluată după o schemă primară de vaccinare cu 3 doze (N=6941), momentele administrării dozelor fiind diferite (la vârsta de 6-10-14 săptămâni, 2-3-4, 3-4-5 sau 2-4-6 luni) și ulterior a patra doză (rapel) (N=5 645) fiind administrată la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială și începând cu vârsta de 9 luni. În general, au fost observate răspunsuri post-vaccinare comparabile în cazul diferitelor scheme, cu toate că au existat răspunsuri imunitare oarecum mai mari în cazul schemei de vaccinare la 2-4-6 luni.

#### *Schema de vaccinare primară cu 2 doze*



În studiile clinice, imunogenitatea Synflorix a fost evaluată după o schemă de vaccinare primară cu 2 doze (N=470), momentele administrării dozelor fiind diferite (la vârsta de 6-14 săptămâni, 2-4 sau 3-5 luni) și ulterior a treia doză (rapel) (470 subiecți) fiind administrată la cel puțin 6 luni după ultima doză din schema inițială și începând cu vârsta de 9 luni.

Un studiu clinic realizat în patru țări europene a evaluat imunogenitatea Synflorix la subiecți cărora li s-a administrat schema primară cu 2 sau 3 doze. Cu toate că nu a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește procentele subiecților care prezentau o concentrație a anticorpilor  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), pentru serotipurile 6B și 23F procentele subiecților au fost mai mici în comparație cu celelalte serotipuri ale vaccinului (Tabelul 7 și Tabelul 8). Procentul de subiecți cu titru OPA  $\geq 8$  la subiecții la care se utilizase schema de vaccinare primară cu 2 doze, comparativ cu subiecții la care se administrase schema de vaccinare primară cu 3 doze a fost mai mic pentru serotipurile 6B, 18C și 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% pentru schema de vaccinare primară cu 2 doze și respectiv 88,9%, 96,2%, 97,7% pentru schema de vaccinare primară cu 3 doze). Per total, persistența răspunsului imunitar până la rapelul administrat la vârsta de 11 luni a fost mai scăzută pentru subiecții vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze. În ambele scheme a fost observat un răspuns la rapel pentru fiecare serotip al vaccinului (Tabelul 7 și Tabelul 8), care indică o imunizare primară. După doza de rapel a fost observat un procent mai mic al subiecților cu titru OPA  $\geq 8$  în cadrul schemei cu 2 doze pentru serotipurile 5 (87,2% comparativ cu 97,5% pentru subiecții vaccinați conform schemei de vaccinare cu 3 doze) și 6B (81,1% comparativ cu 90,3%), toate celelalte răspunsuri fiind comparabile.

**Tabelul 7: Procentul subiecților vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 2 doze cu concentrație a anticorpilor  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  la o lună după completarea schemei de vaccinare primară și la o lună după administrarea dozei de rapel**

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

**Tabelul 8: Procentul subiecților vaccinați conform schemei de vaccinare primară cu 3 doze cu concentrație a anticorpilor  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  la o lună după completarea schemei de vaccinare primară și la o lună după administrarea dozei de rapel**

Anticorp	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post schema de vaccinare primară			Post doza de rapel		
	%	Î 95%		%	Î 95%	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6

Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5
----------	------	------	------	------	------	------

Similar, pentru serotipul reactiv încrucișat 19A au fost observate MGC ale anticorpilor ELISA post-schemă primară de vaccinare și post-doză de rapel pentru schema de administrare cu 2 doze [0,14 μg/ml (Î 95%: 0,12; 0,17) și 0,73 μg/ml (Î 95%: 0,58; 0,92)] și pentru schema de administrare cu 3 doze [0,19 μg/ml (Î 95%: 0,16; 0,24) și 0,87 μg/ml (Î 95%: 0,69; 1,11)]. Procentul de subiecți cu titruri OPA ≥ 8 și MGC observate post-schemă primară de vaccinare și post-doză de rapel a fost mai scăzut în cadrul schemei de imunizare cu 2 doze în comparație cu schema cu 3 doze. În ambele scheme a fost observat un răspuns la rapel care indică o imunizare primară.

Nu se cunosc consecințele clinice al răspunsurilor imune mai scăzute post schema de vaccinare primară și doza de rapel, observate la administrarea schemei de imunizare primară cu 2 doze.

Un studiu efectuat în Africa de Sud a evaluat imunogenitatea Synflorix, administrat ca doză de rapel la vârsta de 9-10 luni, după schema de imunizare primară cu 3 doze (la vârsta de 6, 10 și 14 săptămâni) sau 2 doze (la vârsta de 6 și 14 săptămâni). După imunizarea primară, pentru serotipurile din compoziția vaccinului, procentele de subiecți care au atins pragul de anticorpi și titrul OPA ≥ 8 au fost similare după administrarea a 2 doze, comparativ cu administrarea a 3 doze, cu excepția procentului mai mic de titru OPA pentru serotipul 14. MGC ale anticorpilor și MGT OPA au fost mai scăzute după administrarea celei de-a 2 doze, pentru majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului.

Pentru serotipul reactiv încrucișat 19 A, după imunizarea primară, în ambele grupuri au fost observate procente similare de subiecți care au atins titrul prag de anticorpi, titruri OPA ≥ 8 și valori similare ale MGC ale anticorpilor și MGT OPA. În ansamblu, persistența răspunsului imun înaintea administrării dozei de rapel a fost mai mică la administrarea celei de-a doua doze, comparativ cu administrarea celei de-a 3 doze, pentru majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului și similare pentru serotipul 19 A.

#### *Administrarea dozei de rapel la 9-10 luni*

Într-un studiu derulat în Africa de Sud, doza de rapel administrată la 9-10 luni a indus creșteri semnificative în ceea ce privește MGC ale anticorpilor și MGT a OPA pentru fiecare serotip din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A, atât la grupul la care s-a administrat schema cu 2 doze, cât și la grupul la care s-a administrat schema cu 3 doze, indicând o imunizare primară.

#### *Administrarea dozei de rapel la 9-12 luni comparativ cu administrarea la 15-18 luni*

Un studiu clinic derulat în India care a evaluat administrarea dozei de rapel la 9-12 luni sau la 15-18 luni, la un număr de 66, respectiv 71 copii, după imunizarea primară la 6, 10 și 14 săptămâni, nu a arătat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește MGC ale anticorpilor. La majoritatea serotipurilor din compoziția vaccinului precum și la serotipul 19 A, a fost observată o valoare mai mare a MGT OPA, în cazul grupului căruia i s-a administrat doza de rapel la 15-18 luni.

Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

#### *Memorie imunitară*

În perioada de urmărire a studiului european care evalua schemele de vaccinare primară cu 2 doze și, respectiv cu 3 doze, persistența anticorpilor la vârsta de 36-46 de luni a fost demonstrată la subiecții cărora le-a fost administrată schema de imunizare primară cu 2 doze, urmată de administrarea dozei de rapel, cel puțin 83,7% dintre subiecți rămânând seropozitivi pentru serotipurile din compoziția vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A. La subiecții cărora le-a fost administrată schema de imunizare primară cu 3 doze, urmată de administrarea dozei de rapel, cel puțin 96,5 % dintre subiecți au rămas seropozitivi pentru serotipurile din compoziția vaccinului și 86,4 % pentru serotipul 19A. După utilizarea unei singure doze de Synflorix, administrată în cursul celui de-al 4-lea an de viață, ca doză de provocare, creșterea MGC ale anticorpilor ELISA

și ale MGT OPA ante și post vaccinare, a fost similară pentru subiecții vaccinați conform schemelor de imunizare cu 2 doze și cu 3 doze.

Aceste rezultate sunt indicatori ai memoriei imunologice pentru serotipurile din compoziția vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A, la subiecți vaccinați conform schemei primare de imunizare.

*Sugari și copii nevaccinați anterior cu vârstă  $\geq 7$  luni:*

Răspunsul imunitar provocat de către Synflorix la copii cu vârstă mai mare și nevaccinați anterior a fost evaluat în trei studii clinice.

Primul studiu clinic a evaluat răspunsul imunitar pentru serotipurile din cadrul vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A la copii cu vârste cuprinse între 7-11 luni, 12-23 luni și 2 până la 5 ani:

- Copiilor cu vârsta cuprinsă între 7-11 luni li s-au administrat 2 doze în cadrul vaccinării primare, urmate de o doză de rapel în anul al doilea an de viață. Răspunsurile imunitare obținute după doza de rapel la copiii din acest grup de vârstă au fost, în general, similare cu cele observate după doza de rapel la sugarii care au fost vaccinați la vârstă mai mică de 6 luni cu 3 doze de vaccin.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 12-23 luni răspunsurile imunitare obținute după două doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni după trei doze, cu excepția serotipurilor 18C și 19F din compoziția vaccinului și, de asemenea, pentru serotipul 19A, pentru care răspunsurile au fost mai mari la copiii cu vârste cuprinse între 12-23 luni.
- La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cărora li s-a administrat o doză, MCG ale anticorpilor ELISA au fost similare pentru 6 serotipuri ale vaccinului și, de asemenea, pentru serotipul 19A comparativ cu cele atinse în cadrul unei scheme de vaccinare cu 3 doze la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni, fiind mai mici pentru 4 serotipuri ale vaccinului (serotipul 1, 5, 14 și 23F). MGT ale OPA au fost similare sau mai mari după administrarea unei singure doze comparativ cu administrarea unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni, cu excepția valorilor obținute pentru serotipul 5.

În cadrul celui de-al doilea studiu clinic, administrarea unei doze unice la patru luni după administrarea a două doze conform schemei de imunizare tardivă la vârsta de 12-20 luni a determinat o creștere marcată a MCG ale anticorpilor ELISA și MGT ale OPA (când sunt comparate răspunsurile pre și post administrare pentru ultima doză), indicând faptul că administrarea a două doze conform schemei de imunizare tardivă determină o imunizare adecvată.

Cel de-al treilea studiu clinic a demonstrat că administrarea a 2 doze la un interval de 2 luni începând cu vârsta de 36-46 de luni a determinat, pentru fiecare dintre serotipurile vaccinului și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A, valori mai mari ale MCG ale anticorpilor ELISA și ale MGT a OPA decât cele observate la o lună în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze. Procentul subiecților cu concentrații ale anticorpilor ELISA  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  sau cu un titru OPA  $\geq 8$  pentru fiecare serotip al vaccinului a fost comparabil sau mai mare în grupul evaluat decât în cazul sugarilor cărora li s-a administrat schema primară de vaccinare cu 3 doze.

Persistența de lungă durată a anticorpilor nu a fost investigată după administrarea unei scheme de vaccinare primară plus rapel la sugari sau după vaccinarea primară cu 2 doze la copii mai mari.

Într-un studiu clinic, s-a demonstrat că Synflorix poate fi administrat în siguranță ca doză de rapel în al doilea an de viață, la copiii cărora li s-au administrat în cadrul schemei de vaccinare primară 3 doze de Prevenar septavalent. Studiul a arătat că răspunsurile imunitare determinate de cele 7 serotipuri comune au fost comparabile cu cele observate după administrarea dozei rapel cu Prevenar septavalent. Cu toate acestea, copiii cărora li s-a administrat în schema primară de vaccinare Prevenar septavalent nu vor fi protejați împotriva serotipurilor suplimentare conținute în Synflorix (1, 5 și 7F). Astfel, nu pot fi predictibile gradul și durata protecției împotriva bolii pneumococice invazive și a otitei medii acute determinate de aceste trei serotipuri la copiii din acest grup de vârstă, după administrarea unei doze unice de Synflorix.

### Date de imunogenitate la nou-născuți prematuri

Imunogenitatea Synflorix la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică (perioada de gestație 27-30 de săptămâni) (N=42), nou-născuții prematuri (perioada de gestație 31-36 de săptămâni) (N=82) și copiii născuți la termen (perioada de gestație > 36 de săptămâni) (N=132) a fost evaluată în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze administrate la vârsta de 2,4 și 6 luni. Imunogenitatea după o a patra doză (doza de rapel) la 15 și 18 luni a fost evaluată la 44 nou-născuți prematuri cu vârstă foarte mică, 69 nou-născuți prematuri și 127 născuți la termen.

La o lună după completarea schemei primare de vaccinare (după cea de-a treia doză), pentru fiecare serotip al vaccinului, cel puțin 92,7% dintre subiecți au înregistrat concentrații ale anticorpilor  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA) și cel puțin 81,7% au înregistrat titruri OPA  $\geq 8$ , în afară de serotipul 1 (cel puțin 58,8% cu titruri OPA  $\geq 8$ ). Au fost observate MGC ale anticorpilor și MGT a OPA similare pentru toți sugarii, cu excepția valorilor și mai scăzute ale MGC ale anticorpilor pentru serotipurile 4,5, 9V și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică și scăderi ale MGT a OPA pentru serotipul 5 la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică. Relevanța clinică pentru aceste diferențe nu este cunoscută.

La o lună după administrarea dozei de rapel au fost înregistrate creșteri ale MGC ale anticorpilor și MGT a OPA pentru fiecare serotip și pentru serotipul reactiv încrucișat 19A, indicând memoria imunologică. Valori similare ale MGC ale anticorpilor și MGT a OPA au fost observate pentru toți sugarii, cu excepția unei scăderi a MGT a OPA pentru serotipul 5 la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică. Per total, cel puțin 97,6% dintre subiecți au înregistrat concentrații ale anticorpilor  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA) și cel puțin 91,9% au înregistrat titruri OPA  $\geq 8$  pentru fiecare dintre serotipurile din compoziția vaccinului.

### Imunogenitatea la grupe speciale de pacienți

*Sugari cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/+) și sugari cu serologie HIV-negativ, născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/-)*

Într-un studiu clinic realizat în Africa de Sud, s-a evaluat imunogenitatea Synflorix la 70 de sugari cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/+), 91 de copii cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-pozitiv (HIV+/-) și 93 de copii cu serologie HIV-negativ născuți din mame cu serologie HIV-negativ (HIV-/-), administrarea efectuându-se în cadrul unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze (la vârsta de 6, 10 și 14 săptămâni), urmate de o doză de rapel (la vârsta de 9-10 luni). Au fost înrolați în studiu numai sugarii cu serologie HIV +/+ încadrați, conform clasificării OMS, în stadiul 1 (asimptomatic) sau 2 (simptome ușoare).

În cazul celor mai multe serotipuri ale vaccinului, comparațiile între grupuri nu au sugerat nicio diferență în ceea ce privește răspunsurile imune post-imunizare primară la grupul cu serologie HIV +/+ și grupul cu serologie HIV -/- sau la grupul cu serologie HIV +/- și grupul cu serologie HIV -/-, exceptând faptul că, în general, la grupul cu serologie HIV +/+ s-a înregistrat un procent mai scăzut de subiecți care ating titruri OPA  $\geq 8$ , precum și scăderea MGT a OPA. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei diminuări a răspunsului OPA post-imunizare primară. În cazul serotipului reactiv încrucișat 19A, rezultatele nu au sugerat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește MGC ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA.

Administrarea dozei de rapel Synflorix la sugarii cu serologie HIV +/+ și la sugarii cu serologie HIV +/- a indus creșteri semnificative în ceea ce privește MGC ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA pentru fiecare serotip al vaccinului precum și pentru serotipul 19A, indicând imunizarea primară. În cazul celor mai multe serotipuri ale vaccinului, precum și a serotipului 19A, comparațiile între grupuri nu au indicat nicio diferență post-administrarea dozei de rapel în ceea ce privește MGC ale anticorpilor determinate prin metoda ELISA și MGT OPA la grupul cu serologie HIV +/+ și grupul cu serologie HIV -/- sau la grupul cu serologie HIV +/- și grupul cu serologie HIV -/-.

Rezultatele privind proteina D au indicat răspunsuri imune comparabile între grupuri, după imunizarea primară și după rapel.

În fiecare grup, persistența răspunsului imun a fost observată la 24-27 luni (de exemplu la până la 15 luni după administrarea dozei de rapel).

#### *Copii cu siclemie*

Un studiu clinic realizat în Burkina Faso a evaluat imunogenitatea Synflorix, administrat unui număr de 146 de copii cu siclemie (boala hemoglobinei SS, boala hemoglobinei SC sau cu  $\beta$ - talasemie) comparativ cu 143 copii de aceeași vârstă care nu erau diagnosticați cu siclemie. Dintre copiii cu siclemie, la 48 de copii cu vârsta < 6 luni s-a administrat schema de vaccinare primară la vârsta de 8, 12 și 16 săptămâni, urmată de doza de rapel la vârsta de 9-10 luni; 50 de copii cu vârste cuprinse între 7-11 luni și 48 de copii cu vârsta cuprinsă între 12-23 de luni au fost imunizați tardiv, conform vârstei. Răspunsul imun la Synflorix pentru fiecare serotip din compoziția vaccinului precum și pentru serotipul 19 A, dar și pentru proteina D, nu este influențat aparent de siclemie.

#### *Copii cu disfuncție splenică*

Imunogenitatea și siguranța Synflorix au fost evaluate la un număr limitat de subiecți, vaccinați sau nevaccinați cu schema de vaccinare primară, cu asplenie congenitală sau dobândită, disfuncție splenică sau deficiențe ale complementului: 6 subiecți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și 40 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (Synflorix este indicat până la vârsta de 5 ani). S-a demonstrat că Synflorix este imunogen și nu au fost observate alte probleme referitoare la siguranță în acest studiu.

#### *Imunogenitatea Synflorix care conține conservantul 2-fenoxietanol (2-FE)*

Imunogenitatea Synflorix care conține conservatul 2-FE (în ambalaj cu 4 doze) a fost evaluată la sugarii sănătoși vaccinați la vârsta de 6, 10 și 18 săptămâni și a fost comparată cu cea a sugarii cărora li s-a administrat Synflorix fără conservant adăugat (160 subiecți înrolați pe grup).

Răspunsurile imune au fost comparate utilizând criteriile de non-inferioritate în ceea ce privește raportul MGC de anticorpi (MGC din grupul de subiecți cărora li s-a administrat Synflorix fără 2-FE comparativ cu MGC din grupul de subiecți cărora li s-a administrat Synflorix cu 2-FE) pentru fiecare din cele 10 serotipuri din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A reactiv încrucișat.

A fost demonstrată non-inferioritatea, deoarece limita superioară a ÎI 95% bilateral al raporturilor MGC de anticorpi a fost sub 2 pentru fiecare dintre cele 10 serotipuri din compoziția vaccinului și pentru serotipul 19A. În plus, MGT OPA s-au situat în același interval pentru ambele grupuri.

#### *Utilizarea Synflorix și a vaccinului PCV 13-valent în cadrul schemei de imunizare a unei persoane*

Utilizarea Synflorix și a PCV13 în cadrul schemei de imunizare a unei persoane (interschimbabilitatea) a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic efectuat în Mexic. Sugarii au primit 2 doze de PCV13 (86 subiecți) sau 1 doză de PCV13 și 1 doză de Synflorix (89 subiecți), urmată de o doză de rapel cu Synflorix la vârsta de 12-15 luni, comparativ cu sugarii cărora li s-a administrat schema de vaccinare 2+1 cu Synflorix.

Pentru majoritatea celor 10 serotipuri comune, la 1 lună după schema de vaccinare primară și după rapel, procentul sugarii care au obținut concentrații ale anticorpilor  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  și titruri OPA peste pragurile de referință au fost ridicate în cazul copiilor cărora li s-a administrat atât Synflorix, cât și PCV13:  $\geq 97,7\%$  pentru 8 din 10 serotipuri, în ceea ce privește concentrațiile anticorpilor  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ , și  $\geq 92,0\%$  pentru 7 din 10 serotipuri în ceea ce privește titrurile OPA peste pragurile de referință. Pentru serotipul 19A reactiv încrucișat, aceste procente au fost de minim 86,5% și, respectiv, 88,0%.

Nu au fost identificate probleme legate de siguranță atunci când vaccinul a fost schimbat de la PCV13 la Synflorix în timpul schemei de vaccinare primare sau la rapel.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este aplicabil.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu o formulare de vaccin cu 11 valențe, reprezentativă pentru Synflorix, nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

### Ambalaje cu 1 doză și 2 doze

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

### Ambalaj cu 4 doze

Clorură de sodiu

2-fenoxietanol

Apă pentru preparate injectabile

Pentru adsorbant, vezi pct. 2.

## 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaje cu 1 doză și 2 doze

4 ani

Ambalaj cu 4 doze

3 ani

### După prima deschidere a flaconului multidoză

#### Flacon cu 2 doze

După prima deschidere a flaconului cu 2 doze, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu se utilizează imediat, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2 °C – 8 °C). Vaccinul trebuie aruncat dacă nu este utilizat în 6 ore de la deschidere.

#### Flacon cu 4 doze

După prima deschidere a flaconului cu 4 doze, vaccinul poate fi păstrat la frigider (2°C – 8°C) timp de maxim 28 de zile. Vaccinul trebuie aruncat dacă nu este utilizat pe parcursul a 28 de zile.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

##### Flacon multidoză

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct.6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### Seringă preumplută

0,5 ml suspensie într-o seringă preumplută (sticlă tip I), prevăzută cu un piston cu dop (cauciuc butilic) și cu un capac protector din cauciuc.

Mărimi de ambalaj conținând 1, 10 și 50, cu sau fără ace.

##### Flacon

0,5 ml suspensie în flacon (sticlă tip I) pentru 1 doză cu dop (cauciuc butilic).

Mărimi de ambalaj conținând 1, 10 și 100.

##### Flacon multidoză

1 ml suspensie în flacon (sticlă tip I) pentru 2 doze, cu dop (cauciuc butilic).

Mărime de ambalaj conținând 100.

2 ml suspensie în flacon (sticlă tip I) pentru 4 doze, cu dop (cauciuc butilic).

Mărimi de ambalaj conținând 10 și 100.

Capacul protector și dopul pistonului din cauciuc al seringii preumplute și dopul flaconului sunt fabricate din cauciuc sintetic.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Seringă preumplută

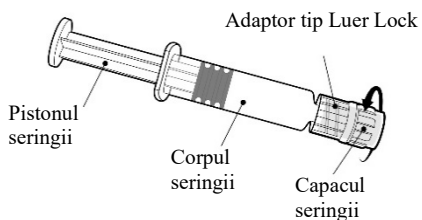
După un timp de păstrare, în seringa preumplută poate fi observat un depozit fin, de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul seringii preumplute trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre ele, vaccinul trebuie aruncat.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

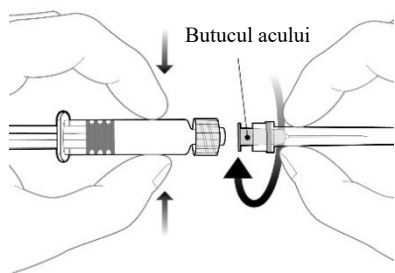
Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

##### Instrucțiuni pentru seringa preumplută



Țineți seringa de corpul seringii, nu de piston.

Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Atașați acul, conectând ușor butucul acului la adaptorul tip Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.

Nu trageți pistonul seringii din corpul seringii. Dacă se întâmplă, nu administrați vaccinul.

### Flacon

După un timp de păstrare, în flacon poate fi observat un depozit fin, de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre ele, vaccinul trebuie aruncat.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

### Flacon multidoză

După un timp de păstrare, în flacon poate fi observat un depozit fin de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre ele, vaccinul trebuie aruncat.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

Când se utilizează un flacon multidoză, fiecare doză de vaccin de 0,5 ml trebuie să fie extrasă folosind o seringă și un ac sterile; trebuie luate măsuri pentru evitarea contaminării conținutului flaconului.

### Eliminare



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

##### Seringă preumplută

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

##### Flacon

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

##### Flacon multidoză

##### Flacon cu 2 doze

EU/1/09/508/009

##### Flacon cu 4 doze

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizari: 30 Martie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Noiembrie 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamentei  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active

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

GlaxoSmithKline Biologicals  
10, Tuas South Avenue 8  
Singapore 637421  
Singapore

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU SAU FĂRĂ AC, AMBALAJE CU 1, 10, 50**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synflorix suspensie injectabilă în seringă preumplută  
vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză de 0,5 ml conține 1 microgram de polizaharidă pentru serotipurile 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 și 23F și 3 micrograme pentru serotipurile 4, 18C și 19F

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută  
1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute  
10 doze (0,5 ml)

1 seringă preumplută + 1 ac  
1 doză (0,5 ml)

10 seringi preumplute + 10 ace  
10 x 1 doză (0,5 ml)

1 seringă preumplută + 2 ace  
1 doză (0,5 ml)

50 seringi preumplute  
50 doze (0,5 ml)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.  
A se agita energic înainte de utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare intramusculară

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/508/001 – ambalaj cu 1 seringă fără ac  
EU/1/09/508/002 – ambalaj cu 10 seringi fără ac  
EU/1/09/508/003 – ambalaj cu 1 seringă cu 1 ac  
EU/1/09/508/004 – ambalaj cu 10 seringi cu 10 ace  
EU/1/09/508/005 – ambalaj cu 1 seringă cu 2 ace  
EU/1/09/508/010 – ambalaj cu 50 seringi fără ac

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**



**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Synflorix suspensie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
FLACON, AMBALAJE CU 1, 10, 100**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synflorix suspensie injectabilă  
vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză de 0,5 ml conține 1 microgram de polizaharid pentru serotipurile 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 și 23F și 3 micrograme pentru serotipurile 4, 18C și 19F

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă

1 flacon  
1 doză (0,5 ml)

10 flacoane  
10 x 1 doză (0,5 ml)

100 flacoane  
100 x 1 doză (0,5 ml)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare intramusculară  
Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.  
A se agita energic înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/508/006 – cutie cu 1 flacon

EU/1/09/508/007 – cutie cu 10 flacoane

EU/1/09/508/008 – cutie cu 100 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Synflorix suspensie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
FLACOANE MULTIDOZĂ (2 DOZE), AMBALAJ CU 100 DE FLACOANE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (2 doze)  
vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză de 0,5 ml conține 1 microgram de polizaharid pentru serotipurile 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 și 23F și 3 micrograme pentru serotipurile 4, 18C și 19F

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (2 doze)

100 flacoane MULTIDOZĂ (2 doze per flacon – 0,5 ml per doză)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare intramusculară  
Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.  
A se agita energic înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**A se utiliza în 6 ore după prima deschidere a flaconului**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/508/009

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ (2 DOZE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Synflorix suspensie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 doze (0,5 ml/doză)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
FLACOANE MULTIDOZĂ (4 DOZE), AMBALAJ CU 10, 100 DE FLACOANE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (4 doze)  
vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare doză de 0,5 ml conține 1 microgram de polizaharid pentru serotipurile 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 și 23F și 3 micrograme pentru serotipurile 4, 18C și 19F

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu  
2-fenoxietanol  
Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (4 doze)

10 flacoane MULTIDOZĂ (4 doze per flacon – 0,5 ml per doză)  
100 flacoane MULTIDOZĂ (4 doze per flacon – 0,5 ml per doză)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare intramusculară  
Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.  
A se agita energic înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat la frigider timp de maxim 28 de zile.****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/508/012 – ambalaj cu 10 flacoane

EU/1/09/508/013 – ambalaj cu 100 de flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ (4 DOZE)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Synflorix suspensie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

4 doze (0,5 ml/doză)

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Synflorix suspensie injectabilă în seringă preumplută vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra copilului dumneavoastră acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă orice reacții adverse sunt manifestate de către copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix
3. Cum se administrează Synflorix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Synflorix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează**

Synflorix este un vaccin pneumococic conjugat. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta copilul cu acest vaccin.

**Este folosit pentru a ajuta la protejarea copilului dumneavoastră de la vârsta de 6 săptămâni până la împlinirea vârstei de 5 ani, împotriva:**

unei bacterii numite '*Streptococcus pneumoniae*'. Această bacterie poate cauza boli grave, inclusiv meningită, sepsis și bacteriemie (bacterii în sânge) precum și infecție a urechii sau pneumonie.

#### **Cum funcționează Synflorix**

Synflorix ajută corpul să creeze proprii lui anticorpi. Anticorpii formează o parte a sistemului imunitar care vă va proteja copilul împotriva acestor boli.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix**

##### **Synflorix nu trebuie utilizat dacă:**

- copilul dumneavoastră este alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6).  
Semnele unei reacții alergice pot include erupție trecătoare pe piele cu senzație de mâncărime, dificultăți de respirație și umflarea feței sau limbii.
- copilul dumneavoastră are o infecție severă cu febră (peste 38 °C). Dacă acest lucru se aplică în cazul copilului dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când copilul se va simți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Cu toate acestea, adresați-vă în prealabil medicului dumneavoastră.

Synflorix nu trebuie administrat dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru copilul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra copilului dumneavoastră Synflorix.

### **Atenționări și precauții:**

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a se administra acest vaccin în cazul în care:

- copilul dumneavoastră are o problemă de sângerare sau face vânătăi ușor.

La copiii începând cu vârsta de 2 ani, leșinul poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări cu ac, prin urmare, adresați-vă medicului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Synflorix să nu protejeze complet toți copiii care sunt vaccinați.

Synflorix oferă protecție doar împotriva infecțiilor cauzate de bacteria pentru care a fost dezvoltat vaccinul.

Copiii cu un sistem imunitar slăbit (din cauza infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau a terapiei imunosupresoare) este posibil să nu prezinte un beneficiu complet ca urmare a administrării Synflorix.

Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte ca Synflorix să fie administrat.

### **Copii cu vârsta peste 5 ani**

Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani siguranța și eficacitatea vaccinului nu au fost stabilite, prin urmare vaccinarea acestor copii nu este recomandată.

### **Alte medicamente și Synflorix**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, precum și cazurile în care copilului dumneavoastră i s-a administrat de curând orice alt vaccin. Este posibil ca Synflorix să nu acționeze la fel de bine în cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care afectează sistemul imunitar, care luptă împotriva infecțiilor.

Synflorix poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri administrate în copilărie, cum sunt vaccinurile difteric, tetanic, pertussis (pentru tusea măgărească), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip B, vaccinul împotriva poliomielitei cu administrare orală sau inactivat, vaccinul împotriva hepatitei B, vaccinul împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei, vaccinul împotriva varicelei, vaccinul împotriva rotavirus cu administrare orală, precum și vaccinurile conjugate meningococice pentru serogrupul C și pentru serogrupurile A, C, W-135, Y. Pentru fiecare vaccin va fi folosit un loc diferit de injecție.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului dumneavoastră un medicament care scade febra (cum este paracetamol) înainte sau imediat după administrarea Synflorix, în special la copiii vaccinați în același timp cu Synflorix și vaccinuri care conțin pertussis celular (Pc). De asemenea, se recomandă administrarea unui medicament care reduce febra la copiii cu tulburări tip convulsii sau cu antecedente de convulsii febrile.

Cu toate acestea, în cazul în care copilului dumneavoastră i-a fost administrat paracetamol înainte sau imediat după administrarea Synflorix, nivelul de anticorpi obținuți poate fi ușor scăzut. Nu este cunoscut dacă scăderea nivelului de anticorpi produce vreun impact asupra protecției împotriva bolilor pneumococice.

### **Synflorix conține sodiu**



Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Synflorix**

#### **Cum se administrează vaccinul**

Synflorix este injectat întotdeauna într-un mușchi. Acesta este de obicei la nivelul coapsei sau al brațului.

#### **Cât de mult se administrează**

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră (începând de la vârsta de 6 săptămâni până la 6 luni) i se va administra o serie de 4 injecții, conform recomandărilor oficiale sau poate fi folosită o schemă alternativă de vaccinare de către personalul medical. Este important să urmați instrucțiunile medicului sau ale asistentei pentru a completa seria de injecții.

- Fiecare injecție va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă, cu excepția ultimei injecții (de rapel), care va fi administrată la cel puțin 6 luni după cea de-a treia doză.
- Prima injecție poate fi făcută începând de la vârsta de 6 săptămâni. Ultima injecție (de rapel) poate fi administrată începând de la vârsta de 9 luni.
- Vi se va spune când trebuie să reveniți cu copilul pentru următoarele injecții.

Nou-născuți prematuri (născuți la mai mult de 27 săptămâni dar mai puțin de 37 săptămâni de sarcină): Copilului dumneavoastră (de la vârsta de 2 luni până la 6 luni) îi vor fi administrate 3 injecții, cu un interval de cel puțin o lună între fiecare doză. La cel puțin șase luni de la administrarea ultimei injecții, copilului dumneavoastră îi va fi administrată o doză suplimentară (de rapel).

Sugarilor cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni li se vor administra 2 injecții. Fiecare injecție va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă. O a treia injecție (de rapel) va fi făcută în cel de al doilea an de viață, după cel puțin 2 luni de la precedentă.

Copiiilor cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani li se vor administra 2 injecții. Fiecare injecție va fi făcută la distanță de cel puțin 2 luni una de cealaltă.

Grupe speciale de pacienți:

Synflorix poate fi administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani care prezintă risc mai mare de a dezvolta infecție pneumococică (cum sunt copiii cu infecție cu HIV, siclemie sau cu funcție deficitară sau anormală a splinei). Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră pentru informații privind numărul de administrări și calendarul de vaccinare pentru copilul dumneavoastră.

#### **În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injecție**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injecție, deoarece ați pierdut programarea, este important să faceți o altă programare. Astfel, puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre etapele următoare necesare pentru protejarea copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Reacțiile alergice severe pot să apară foarte rar (cu până la 1 din 10 000 doze ale vaccinului). Acestea pot fi recunoscute prin:

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime sau vezicule cu lichid (urticarie)
- umflare, uneori a feței sau gurii (angioedem), ce poate determina dificultăți la respirație
- colaps

Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.

**Foarte frecvente** (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin): durere, roșeață și umflătură la locul de administrare a injecției, temperatură crescută, de 38°C sau mai mult (febră), somnolență, iritabilitate, pierdere a poftei de mâncare.

**Frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin): întărire la nivelul locului de administrare a injecției.

**Mai puțin frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 100 doze de vaccin): mâncărime, cheag de sânge, sângerare sau mică umflătură la nivelul locului de injectare, greață, diaree sau vărsături, plâns neobișnuit, oprirea temporară a respirației (apnee) dacă copilul dumneavoastră este născut prematur (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin), dureri de cap, erupție trecătoare pe piele, umflare difuză a membrului unde a fost administrată injecția, care uneori cuprinde și articulația alăturată, urticarie.

**Rare** (acestea pot să apară până la 1 din 1 000 doze de vaccin): crize convulsive fără temperatură sau determinate de temperatura mare (febră), reacții alergice cum sunt alergiile la nivelul pielii, colaps (instalare bruscă a slăbiciunii musculare), perioade de inconștiență sau de pierdere a stării de vigilență și paloare sau albăstrire a pielii.

**Foarte rare** (acestea pot să apară până la 1 din 10 000 doze de vaccin): boala Kawasaki (semnele majore al bolii sunt, de exemplu: febră, erupție pe piele, ganglioni limfatici inflamați, inflamație și erupție la nivelul mucoaselor gurii și gâtului).

Administrarea dozelor de rapel ale Synflorix poate crește riscul apariției reacțiilor adverse.

Pentru copiii cu vârstă >12 luni, riscul apariției durerii la locul administrării poate crește o dată cu creșterea vârstei.

La copiii născuți la vârstă gestațională foarte mică (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin) pot apărea pauze mai mari între respirații decât în mod normal, timp de 2-3 zile după vaccinare.

## Raportarea reacțiilor adverse

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse, nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Synflorix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Synflorix

- Substanțele active sunt:

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup> adsorbit pe fosfat de aluminiu 0,5 miligrameAl<sup>3+</sup> în total

<sup>2</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D (derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil) 9-16 micrograme

<sup>3</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic 5-10 micrograme

<sup>4</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul difteric 3-6 micrograme

- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare) și apă pentru preparate injectabile

### Cum arată Synflorix și conținutul ambalajului

- Suspensie injectabilă în seringă preumplută.
- Synflorix este o suspensie tulbure, de culoare albă.
- Synflorix este disponibil în seringă preumplută cu 1 doză, cu sau fără ace separate, mărimi de ambalaje conținând 1, 10 și 50.
- Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**Belgique/België/Belgien**

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

**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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

**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  
firmapost@gsk.no

**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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În timpul păstrării, în seringă preumplută poate fi observat un depozit fin, de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul seringii preumplute trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre ele, aruncați vaccinul.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

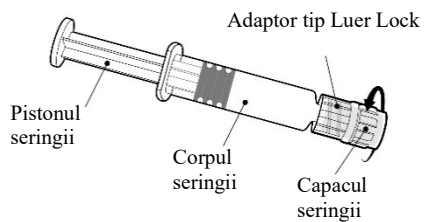
Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

Vaccinul este destinat doar administrării intramusculare. A nu se administra intravascular.

Dacă Synflorix este administrat concomitent cu alte vaccinuri, trebuie folosite locuri de injectare diferite.

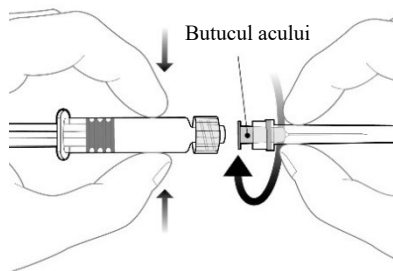
Synflorix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

**Instrucțiuni pentru seringă preumplută**



Țineți seringa de corpul seringii, nu de piston.

Deșurubați capacul seringii răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.



Atașați acul, conectând ușor butucul acului la adaptorul tip Luer Lock și rotiți un sfert de rotație în sensul acelor de ceasornic până când simțiți că se blochează.

Nu trageți pistonul seringii din corpul seringii. Dacă se întâmplă, nu administrați vaccinul.

### Eliminare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Synflorix suspensie injectabilă vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra copilului dumneavoastră acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă orice reacții adverse sunt manifestate de către copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix
3. Cum se administrează Synflorix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Synflorix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează**

Synflorix este un vaccin pneumococic conjugat. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta copilul cu acest vaccin.

**Este folosit pentru a ajuta la protejarea copilului dumneavoastră de la vârsta de 6 săptămâni până la împlinirea vârstei de 5 ani, împotriva:**

unei bacterii numite '*Streptococcus pneumoniae*'. Această bacterie poate cauza boli grave, inclusiv meningită, sepsis și bacteriemie (bacterii în sânge) precum și infecție a urechii sau pneumonie.

#### **Cum funcționează Synflorix**

Synflorix ajută corpul să creeze proprii lui anticorpi. Anticorpii formează o parte a sistemului imunitar care vă va proteja copilul împotriva acestor boli.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix**

##### **Synflorix nu trebuie utilizat dacă:**

- copilul dumneavoastră este alergic la substanța activă, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct.6).  
Semnele unei reacții alergice pot include erupție trecătoare pe piele, cu senzație de mâncărime, dificultăți de respirație și umflarea feței sau limbii.
- copilul dumneavoastră are o infecție severă cu febră (peste 38°C). Dacă acest lucru se aplică în cazul copilului dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când copilul se va simți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală nu ar trebui să reprezinte o problemă. Cu toate acestea, adresați-vă în prealabil medicului medicul dumneavoastră.

Synflorix nu trebuie administrat dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru copilul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra copilului dumneavoastră Synflorix.

### **Atenționări și precauții:**

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a se administra acest vaccin în cazul în care:

- copilul dumneavoastră are o problemă de sângerare sau face vânătăi ușor.

La copiii începând cu vârsta de 2 ani, leșinul poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări cu ac, prin urmare, adresați-vă medicului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Synflorix să nu protejeze complet toți copiii care sunt vaccinați.

Synflorix oferă protecție doar împotriva infecțiilor cauzate de bacteria pentru care a fost dezvoltat vaccinul.

Copiii cu un sistem imunitar slăbit (din cauza infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau a terapiei imunosupresoare) este posibil să nu prezinte un beneficiu complet ca urmare a administrării Synflorix.

Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte ca Synflorix să fie administrat.

### **Copii cu vârsta peste 5 ani**

Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani siguranța și eficacitatea vaccinului nu au fost stabilite, prin urmare vaccinarea acestor copii nu este recomandată.

### **Alte medicamente și Synflorix**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, precum și cazurile în care copilului dumneavoastră i s-a administrat de curând orice alt vaccin. Este posibil ca Synflorix să nu acționeze la fel de bine în cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care afectează sistemul imunitar, care luptă împotriva infecțiilor.

Synflorix poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri administrate în copilărie, cum sunt vaccinurile difteric, tetanic, pertussis (pentru tusea măgărească), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip B, vaccinul împotriva poliomielitei cu administrare orală sau inactivat, vaccinul împotriva hepatitei B, vaccinul împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei, vaccinul împotriva varicelei, vaccinul împotriva rotavirus cu administrare orală, precum și vaccinurile conjugate meningococice pentru serogrupul C și pentru serogrupurile A, C, W-135, Y. Pentru fiecare vaccin va fi folosit un loc diferit de injecție.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului dumneavoastră un medicament care scade febra (cum ar fi paracetamol) înainte sau imediat după administrarea Synflorix, în special la copiii vaccinați în același timp cu Synflorix și vaccinuri care conțin pertussis celular (Pc). De asemenea, se recomandă administrarea unui medicament care reduce febra la copiii cu tulburări tip convulsii sau cu antecedente de convulsii febrile.

Cu toate acestea, în cazul în care copilului dumneavoastră i-a fost administrat paracetamol înainte sau imediat după administrarea Synflorix, nivelul de anticorpi obținuți poate fi ușor scăzut. Nu este cunoscut dacă scăderea nivelului de anticorpi produce vreun impact asupra protecției împotriva bolilor pneumococice.

### **Synflorix conține sodiu**



Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Synflorix**

#### **Cum se administrează vaccinul**

Synflorix este injectat întotdeauna într-un mușchi. Acesta este de obicei la nivelul coapsei sau al brațului.

#### **Cât de mult se administrează**

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră (începând de la vârsta de 6 săptămâni până la 6 luni) i se va administra o serie de 4 injecții conform recomandărilor oficiale sau poate fi folosită o schemă alternativă de vaccinare de către personalul medical. Este important să urmați instrucțiunile medicului sau ale asistentei pentru a completa seria de injecții.

- Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă, cu excepția ultimei injectări (de rapel), care va fi administrată la cel puțin 6 luni după cea de-a treia doză.
- Prima injectare poate fi făcută începând de la vârsta de 6 săptămâni. Ultima injectare (de rapel) poate fi administrată începând de la vârsta de 9 luni.
- Vi se va spune când trebuie să reveniți cu copilul pentru următoarele injectări.

Nou-născuți prematuri (născuți la mai mult de 27 săptămâni dar mai puțin de 37 săptămâni de sarcină): Copilului dumneavoastră (de la vârsta de 2 luni până la 6 luni) îi vor fi administrate 3 injecții, cu un interval de cel puțin o lună între fiecare doză. La cel puțin șase luni de la administrarea ultimei injecții, copilului dumneavoastră îi va fi administrată o doză suplimentară (de rapel).

Sugarilor cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă. O a treia injectare (de rapel) va fi făcută în cel de al doilea an de viață, după cel puțin 2 luni de la precedentă.

Copiiilor cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 2 luni una de cealaltă.

Grupe speciale de pacienți:

Synflorix poate fi administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani care prezintă risc mai mare de a dezvolta infecție pneumococică (cum sunt copiii cu infecție cu HIV, siclemie sau cu funcție deficitară sau anormală a splinei). Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră pentru informații privind numărul de administrări și calendarul de vaccinare pentru copilul dumneavoastră.

#### **În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare, deoarece ați pierdut programarea, este important să faceți o altă programare. Astfel, puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre etapele următoare necesare pentru protejarea copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Reacțiile alergice severe pot să apară foarte rar (cu până la 1 din 10 000 doze ale vaccinului). Acestea pot fi recunoscute prin:

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime sau vezicule cu lichid (urticarie)
- umflare, uneori a feței sau gurii (angioedem), ce poate determina dificultăți la respirație
- colaps

Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.

**Foarte frecvente** (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin)

- durere, roșeață și umflătură la locul de administrare a injecției
- temperatură crescută, de 38°C sau mai mult (febră)
- somnolență
- iritabilitate
- pierderea poftei de mâncare

**Frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin)

- întărire la nivelul locului de administrare a injecției

**Mai puțin frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 100 doze de vaccin)

- mâncărime, cheag de sânge, sângerare sau mică umflătură la nivelul locului de injectare
- greață, diaree sau vărsături
- plâns neobișnuit
- oprirea temporară a respirației (apnee) dacă copilul dumneavoastră este născut prematur (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin)
- dureri de cap
- erupție trecătoare pe piele
- umflare difuză a membrului unde a fost administrată injecția, care uneori cuprinde și articulația alăturată
- urticarie

**Rare** (acestea pot să apară până la 1 din 1 000 doze de vaccin)

- crize convulsive fără temperatură sau determinate de temperatura mare (febră)
- reacții alergice cum sunt alergiile la nivelul pielii
- colaps (instalare bruscă a slăbiciunii musculare), perioade de inconștiență sau de pierdere a stării de vigilență și paloare sau albăstrire a pielii

**Foarte rare** (acestea pot să apară până la 1 din 10 000 doze de vaccin)

- boala Kawasaki (semnele majore al bolii sunt, de exemplu: febră, erupție pe piele, ganglioni limfatici inflamați, inflamație și erupție la nivelul mucoaselor gurii și gâtului)

Administrarea dozelor de rapel ale Synflorix poate crește riscul apariției reacțiilor adverse.

Pentru copiii cu vârstă >12 luni, riscul apariției durerii la locul administrării poate crește o dată cu creșterea vârstei.

La copiii născuți la vârstă gestațională foarte mică (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin) pot apărea pauze mai mari între respirații decât în mod normal, timp de 2-3 zile după vaccinare.

**Raportarea reacțiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse, nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Synflorix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Synflorix

- Substanțele active sunt:

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup> adsorbit pe fosfat de aluminiu

0,5 miligrame Al<sup>3+</sup> în total

<sup>2</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D (derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil)

9-16 micrograme

<sup>3</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic

5-10 micrograme

<sup>4</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul difteric

3-6 micrograme

- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare) și apă pentru preparate injectabile

### Cum arată Synflorix și conținutul ambalajului

- Suspensie injectabilă
- Synflorix este o suspensie tulbure, de culoare albă.

- Synflorix este disponibil în flacoane pentru 1 doză, în ambalaje cu 1, 10 sau 100.
- Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În timpul păstrării, în flacon poate fi observat un depozit fin de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, aruncați vaccinul.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

Vaccinul este destinat doar administrării intramusculare. A nu se administra intravascular.

Dacă Synflorix este administrat concomitent cu alte vaccinuri trebuie folosite locuri de injectare diferite.

Synflorix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri. Dacă doza de vaccin este extrasă într-o seringă pentru a fi injectată, acul folosit pentru extragere trebuie înlocuit cu un ac potrivit pentru injectare intramusculară.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (2 doze) vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra copilului dumneavoastră acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă orice reacții adverse sunt manifestate de către copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix
3. Cum se administrează Synflorix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Synflorix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează**

Synflorix este un vaccin pneumococic conjugat. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta copilul cu acest vaccin.

#### **Este folosit pentru a ajuta la protejarea copilului dumneavoastră de la vârsta de 6 săptămâni până la împlinirea vârstei de 5 ani, împotriva:**

unei bacterii numite '*Streptococcus pneumoniae*'. Această bacterie poate cauza boli grave inclusiv meningită, sepsis și bacteremie (bacterii în sânge) precum și infecție a urechii sau pneumonie.

#### **Cum funcționează Synflorix**

Synflorix ajută corpul să creeze proprii lui anticorpi. Anticorpii formează o parte a sistemului imunitar care vă va proteja copilul împotriva acestor boli.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix**

##### **Synflorix nu trebuie utilizat dacă:**

- copilul dumneavoastră este alergic la substanța activă, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct.6).  
Semnele unei reacții alergice pot include erupție trecătoare pe piele, cu senzație de mâncărime, dificultăți de respirație și umflarea feței sau limbii.
- copilul dumneavoastră are o infecție severă cu febră (peste 38°C). Dacă acest lucru se aplică în cazul copilului dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când copilul se va simți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală nu ar trebui să reprezinte o problemă. Cu toate acestea, adresați-vă în prealabil medicului dumneavoastră.

Synflorix nu trebuie administrat dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru copilul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra copilului dumneavoastră Synflorix.

### **Atenționări și precauții:**

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a se administra acest vaccin în cazul în care:

- copilul dumneavoastră are o problemă de sângerare sau face vânătăi ușor.

La copiii începând cu vârsta de 2 ani, leșinul poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări cu ac, prin urmare, adresați-vă medicului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Synflorix să nu protejeze complet toți copiii care sunt vaccinați.

Synflorix oferă protecție doar împotriva infecțiilor cauzate de bacteria pentru care a fost dezvoltat vaccinul.

Copiii cu un sistem imunitar slăbit (din cauza infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau a terapiei imunosupresoare) este posibil să nu prezinte un beneficiu complet ca urmare a administrării Synflorix.

Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte ca Synflorix să fie administrat.

### **Copii cu vârsta peste 5 ani**

Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani siguranța și eficacitatea vaccinului nu au fost stabilite, prin urmare vaccinarea acestor copii nu este recomandată.

### **Alte medicamente și Synflorix**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, precum și cazurile în care copilului dumneavoastră i s-a administrat de curând orice alt vaccin. Este posibil ca Synflorix să nu acționeze la fel de bine în cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care afectează sistemul imunitar care luptă împotriva infecțiilor.

Synflorix poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri administrate în copilărie, cum sunt vaccinurile difteric, tetanic, pertussis (pentru tusea măgărească), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip B, vaccinul împotriva poliomielitei cu administrare orală sau inactivat, vaccinul împotriva hepatitei B, vaccinul împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei, vaccinul împotriva varicelei, vaccinul împotriva rotavirus cu administrare orală, precum și vaccinurile conjugate meningococice pentru serogrupul C și pentru serogrupurile A, C, W-135, Y. Pentru fiecare vaccin va fi folosit un loc diferit de injecție.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului dumneavoastră un medicament care scade febra (cum ar fi paracetamol) înainte sau imediat după administrarea Synflorix, în special la copiii vaccinați în același timp cu Synflorix și vaccinuri care conțin pertussis celular (Pc). De asemenea, se recomandă administrarea unui medicament care reduce febra la copiii cu tulburări tip convulsii sau cu antecedente de convulsii febrile.

Cu toate acestea, în cazul în care copilului dumneavoastră i-a fost administrat paracetamol înainte sau imediat după administrarea Synflorix, nivelul de anticorpi obținuți poate fi ușor scăzut. Nu este cunoscut dacă scăderea nivelului de anticorpi produce vreun impact asupra protecției împotriva bolilor pneumococice.

### **Synflorix conține sodiu**



Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Synflorix**

#### **Cum se administrează vaccinul**

Synflorix este injectat întotdeauna într-un mușchi. Acesta este de obicei la nivelul coapsei sau al brațului.

#### **Cât de mult se administrează**

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră (începând de la vârsta de 6 săptămâni până la 6 luni) i se va administra o serie de 4 injecții conform recomandărilor oficiale sau poate fi folosită o schemă alternativă de vaccinare de către personalul medical. Este important să urmați instrucțiunile medicului sau ale asistentei pentru a completa seria de injecții.

- Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă, cu excepția ultimei injectări (de rapel), care va fi administrată la cel puțin 6 luni după cea de-a treia doză.
- Prima injectare poate fi făcută începând de la vârsta de 6 săptămâni. Ultima injectare (de rapel) poate fi administrată începând de la vârsta de 9 luni.
- Vi se va spune când trebuie să reveniți cu copilul pentru următoarele injecții.

Nou-născuți prematuri (născuți la mai mult de 27 săptămâni dar mai puțin de 37 săptămâni de sarcină) : Copilului dumneavoastră (de la vârsta de 2 luni până la 6 luni) îi vor fi administrate 3 injecții, cu un interval de cel puțin o lună între fiecare doză. La cel puțin șase luni de la administrarea ultimei injecții, copilului dumneavoastră îi va fi administrată o doză suplimentară (de rapel).

Sugarilor cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă. O a treia injectare (de rapel) va fi făcută în cel de al doilea an de viață, după cel puțin 2 luni de la precedentă.

Copiiilor cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 2 luni una de cealaltă.

Grupe speciale de pacienți:

Synflorix poate fi administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani care prezintă risc mai mare de a dezvolta infecție pneumococică (cum sunt copii cu infecție cu HIV, siclemie sau cu funcție deficitară sau anormală a splinei). Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră pentru informații privind numărul de administrări și calendarul de vaccinare pentru copilul dumneavoastră.

#### **În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare, deoarece ați pierdut programarea, este important să faceți o altă programare. Astfel, puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre etapele următoare necesare pentru protejerea copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Reacțiile alergice severe pot să apară foarte rar (cu până la 1 din 10 000 doze ale vaccinului). Acestea pot fi recunoscute prin:

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime sau vezicule cu lichid (urticarie)
- umflare, uneori a feței sau gurii (angioedem), ce poate determina dificultăți la respirație
- colaps

Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.

**Foarte frecvente** (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin)

- durere, roșeață și umflătură la locul de administrare a injecției
- temperatură crescută, de 38°C sau mai mult (febră)
- somnolență
- iritabilitate
- pierderea poftei de mâncare

**Frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin)

- întărire la nivelul locului de administrare a injecției

**Mai puțin frecvente** (acestea pot apare la până în 1 din 100 doze de vaccin)

- mâncărime, cheag de sânge, sângerare sau mică umflătură la nivelul locului de injectare
- greață, diaree sau vărsături
- plâns neobișnuit
- oprirea temporară a respirației (apnee) dacă copilul dumneavoastră este născut prematur (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin)
- dureri de cap
- erupție trecătoare pe piele
- umflare difuză a membrului unde a fost administrată injecția, care uneori cuprinde și articulația alăturată
- urticarie

**Rare** (acestea pot să apară până la 1 din 1 000 doze de vaccin)

- crize convulsive fără temperatură sau determinate de temperatura mare (febră)
- reacții alergice cum sunt alergii la nivelul pielii
- colaps (instalare bruscă a slăbiciunii musculare), perioade de inconștiență sau de pierdere a stării de vigilență și paloare sau albăstrire a pielii

**Foarte rare** (acestea pot să apară până la 1 din 10 000 doze de vaccin)

- boala Kawasaki (semnele majore al bolii sunt, de exemplu: febră, erupție pe piele, ganglioni limfatici inflamați, inflamație și erupție la nivelul mucoaselor gurii și gâtului)

Administrarea dozelor de rapel ale Synflorix poate crește riscul apariției reacțiilor adverse.

Pentru copiii cu vârstă >12 luni, riscul apariției durerii la locul administrării poate crește o dată cu creșterea vârstei.

La copiii născuți la vârstă gestațională foarte mică (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin) pot apărea pauze mai mari între respirații decât în mod normal, timp de 2-3 zile după vaccinare.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse, nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Synflorix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Synflorix

- Substanțele active sunt:

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup> adsorbit pe fosfat de aluminiu

0,5 miligrame Al<sup>3+</sup> în total

<sup>2</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D (derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil)

9-16 micrograme

<sup>3</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic

5-10 micrograme

<sup>4</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul difteric

3-6 micrograme

- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare) și apă pentru preparate injectabile

### Cum arată Synflorix și conținutul ambalajului

- Suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (2 doze)
- Synflorix este o suspensie tulbură, de culoare albă.
- Synflorix este disponibil în flacoane a câte 2 doze, în ambalaje cu 100.

## Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **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  
produkt.info@gsk.com

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

### **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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În timpul păstrării, în flacon poate fi observat un depozit fin de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, aruncați vaccinul.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

După prima deschidere a flaconului cu 2 doze, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este folosit imediat, vaccinul trebuie păstrat la frigider (2°C – 8°C). Dacă nu se folosește timp de 6 ore, vaccinul trebuie aruncat.

Când se utilizează un flacon multidoză, fiecare doză de vaccin de 0,5 ml trebuie să fie extrasă folosind o seringă și un ac steril; trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contaminării conținutului flaconului.

Vaccinul este destinat doar administrării intramusculare. A nu se administra intravascular.

Dacă Synflorix este administrat concomitent cu alte vaccinuri trebuie folosite locuri de injectare diferite.

Synflorix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri. Dacă doza de vaccin este extrasă într-o seringă pentru a fi injectată, acul folosit pentru extragere trebuie înlocuit cu un ac potrivit pentru injectare intramusculară.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Synflorix suspensie injectabilă în ambalaj multidoză (4 doze) vaccin polizaharidic pneumococic conjugat (adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra copilului dumneavoastră acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă orice reacții adverse sunt manifestate de către copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix
3. Cum se administrează Synflorix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Synflorix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Synflorix și pentru ce se utilizează**

Synflorix este un vaccin pneumococic conjugat. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta copilul cu acest vaccin.

#### **Este folosit pentru a ajuta la protejarea copilului dumneavoastră de la vârsta de 6 săptămâni până la împlinirea vârstei de 5 ani, împotriva:**

unei bacterii numite '*Streptococcus pneumoniae*'. Această bacterie poate cauza boli grave inclusiv meningită, sepsis și bacteriemie (bacterii în sânge), precum și infecție a urechii sau pneumonie.

#### **Cum funcționează Synflorix**

Synflorix ajută corpul să creeze proprii lui anticorpi. Anticorpii formează o parte a sistemului imunitar care vă va proteja copilul împotriva acestor boli.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze copilului dumneavoastră Synflorix**

##### **Synflorix nu trebuie utilizat dacă:**

- copilul dumneavoastră este alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6).  
Semnele unei reacții alergice pot include erupție pe piele, cu senzație de mâncărime, dificultăți de respirație și umflarea feței sau limbii.
- copilul dumneavoastră are o infecție severă cu febră (peste 38°C). Dacă acest lucru se aplică în cazul copilului dumneavoastră, vaccinarea va fi amânată până când copilul se va simți mai bine. O infecție minoră, cum este o răceală nu ar trebui să reprezinte o problemă. Cu toate acestea, adresați-vă în prealabil medicului dumneavoastră.

Synflorix nu trebuie administrat dacă oricare dintre afirmațiile de mai sus sunt valabile pentru copilul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a i se administra copilului dumneavoastră Synflorix.

### **Atenționări și precauții:**

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a se administra acest vaccin în cazul în care:

- copilul dumneavoastră are o problemă de sângerare sau face vânătăi ușor.

La copiii începând cu vârsta de 2 ani, leșinul poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări cu ac, prin urmare, adresați-vă medicului sau asistentei medicale în cazul în care copilul dumneavoastră a leșinat la o injecție anterioară.

Similar tuturor vaccinurilor, este posibil ca Synflorix să nu protejeze complet toți copiii care sunt vaccinați.

Synflorix oferă protecție doar împotriva infecțiilor cauzate de bacteria pentru care a fost dezvoltat vaccinul.

Copiii cu un sistem imunitar slăbit (din cauza infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau a terapiei imunosupresoare) este posibil să nu prezinte un beneficiu complet ca urmare a administrării Synflorix.

Dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte ca Synflorix să fie administrat.

### **Copii cu vârsta peste 5 ani**

Pentru copiii cu vârsta peste 5 ani siguranța și eficacitatea vaccinului nu au fost stabilite, prin urmare vaccinarea acestor copii nu este recomandată.

### **Alte medicamente și Synflorix**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, precum și cazurile în care copilului dumneavoastră i s-a administrat de curând orice alt vaccin. Este posibil ca Synflorix să nu acționeze la fel de bine în cazul în care copilul dumneavoastră ia medicamente care afectează sistemul imunitar care luptă împotriva infecțiilor.

Synflorix poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri administrate în copilărie, cum sunt vaccinurile difteric, tetanic, pertussis (pentru tusea măgărească), vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip B, vaccinul împotriva poliomielitei cu administrare orală sau inactivat, vaccinul împotriva hepatitei B, vaccinul împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei, vaccinul împotriva varicelei, vaccinul împotriva rotavirus cu administrare orală, precum și vaccinurile conjugate meningococice pentru serogrupul C și pentru serogrupurile A, C, W-135, Y. Pentru fiecare vaccin va fi folosit un loc diferit de injecție.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului dumneavoastră un medicament care scade febra (cum ar fi paracetamol) înainte sau imediat după administrarea Synflorix, în special la copiii vaccinați în același timp cu Synflorix și vaccinuri care conțin toate pertussis celular (Pc). De asemenea, se recomandă administrarea unui medicament care reduce febra la copiii cu tulburări tip convulsii sau cu antecedente de convulsii febrile.

Cu toate acestea, în cazul în care copilului dumneavoastră i-a fost administrat paracetamol înainte sau imediat după administrarea Synflorix, nivelul de anticorpi obținuți poate fi ușor scăzut. Nu este cunoscut dacă scăderea nivelului de anticorpi produce vreun impact asupra protecției împotriva bolilor pneumococice.

### **Synflorix conține sodiu**



Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Synflorix**

#### **Cum se administrează vaccinul**

Synflorix este injectat întotdeauna într-un mușchi. Acesta este de obicei la nivelul coapsei sau al brațului.

#### **Cât de mult se administrează**

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră (începând de la vârsta de 6 săptămâni până la 6 luni) i se va administra o serie de 4 injecții conform recomandărilor oficiale sau poate fi folosită o schemă alternativă de vaccinare de către personalul medical. Este important să urmați instrucțiunile medicului sau ale asistentei pentru a completa seria de injecții.

- Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă, cu excepția ultimei injectări (de rapel), care va fi administrată la cel puțin 6 luni după cea de-a treia doză.
- Prima injectare poate fi făcută începând de la vârsta de 6 săptămâni. Ultima injectare (de rapel) poate fi administrată începând de la vârsta de 9 luni.
- Vi se va spune când trebuie să reveniți cu copilul pentru următoarele injecții.

Nou-născuți prematuri (născuți la mai mult de 27 săptămâni dar mai puțin de 37 săptămâni de sarcină): Copilului dumneavoastră (de la vârsta de 2 luni până la 6 luni) îi vor fi administrate 3 injecții, cu un interval de cel puțin o lună între fiecare doză. La cel puțin șase luni de la administrarea ultimei injecții, copilului dumneavoastră îi va fi administrată o doză suplimentară (de rapel).

Sugarilor cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 1 lună una de cealaltă. O a treia injectare (de rapel) va fi făcută în cel de al doilea an de viață, după cel puțin 2 luni de la precedentă.

Copiiilor cu vârste cuprinse între 12 luni și 5 ani li se vor administra 2 injecții. Fiecare injectare va fi făcută la distanță de cel puțin 2 luni una de cealaltă.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

Synflorix poate fi administrat copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani care prezintă risc mai mare de a dezvolta infecție pneumococică (cum sunt copii cu infecție cu HIV, siclemie sau cu funcție deficitară sau anormală a splinei). Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră pentru informații privind numărul de administrări și calendarul de vaccinare pentru copilul dumneavoastră.

#### **În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare**

În cazul în care copilului dumneavoastră nu i se efectuează o injectare, deoarece ați pierdut programarea, este important să faceți o altă programare. Astfel, puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre etapele următoare necesare pentru protejarea copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul folosirii acestui medicament:

Reacțiile alergice severe pot să apară foarte rar (cu până la 1 din 10 000 doze ale vaccinului). Acestea pot fi recunoscute prin:

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime sau vezicule cu lichid (urticarie)
- umflare, uneori a feței sau gurii (angioedem), ce poate determina dificultăți la respirație
- colaps

Aceste reacții vor apărea, de obicei, înainte de a ieși din cabinetul medicului. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, trebuie să contactați de urgență un medic.

**Foarte frecvente** (acestea pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin)

- durere, roșeață și umflătură la locul de administrare a injecției
- temperatură crescută, de 38°C sau mai mult (febră)
- somnolență
- iritabilitate
- pierderea poftei de mâncare

**Frecvente** (acestea pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin)

- întărire la nivelul locului de administrare a injecției

**Mai puțin frecvente** (acestea pot apare la până în 1 din 100 doze de vaccin)

- mâncărime, cheag de sânge, sângerare sau mică umflătură la nivelul locului de injectare
- greață, diaree sau vărsături
- plâns neobișnuit
- oprirea temporară a respirației (apnee) dacă copilul dumneavoastră este născut prematur (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin)
- dureri de cap
- erupție trecătoare la nivelul pielii
- umflare difuză a membrului unde a fost administrată injecția, care uneori cuprinde și articulația alăturată
- urticarie

**Rare** (acestea pot să apară până la 1 din 1 000 doze de vaccin)

- crize convulsive fără temperatură sau determinate de temperatura mare (febră)
- reacții alergice cum sunt alergiile la nivelul pielii
- colaps (instalare bruscă a slăbiciunii musculare), perioade de inconștiență sau de pierdere a stării de vigilență și paloare sau albăstrire a pielii

**Foarte rare** (acestea pot să apară până la 1 din 10 000 doze de vaccin)

- boala Kawasaki (semnele majore al bolii sunt, de exemplu: febră, erupție pe piele, ganglioni limfatici inflamați, inflamație și erupție la nivelul mucoaselor gurii și gâtului)

Administrarea dozelor de rapel ale Synflorix poate crește riscul apariției reacțiilor adverse.

Pentru copiii cu vârstă >12 luni, riscul apariției durerii la locul administrării poate crește o dată cu creșterea vârstei.

La copiii născuți la vârstă gestațională foarte mică (la 28 săptămâni de sarcină sau mai puțin) pot apărea pauze mai mari între respirații decât în mod normal, timp de 2-3 zile după vaccinare.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile, nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în**

**Anexa V.** Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Synflorix

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

- Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Synflorix

- Substanțele active sunt:

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup> adsorbit pe fosfat de aluminiu 0,5 miligrame Al<sup>3+</sup> în total

<sup>2</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru proteina D (derivată din *Haemophilus influenzae* non-tipabil) 9-16 micrograme

<sup>3</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic 5-10 micrograme

<sup>4</sup> conjugată cu proteina transportoare pentru toxoidul difteric 3-6 micrograme

- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare), 2-fenoxietanol și apă pentru preparate injectabile

### Cum arată Synflorix și conținutul ambalajului

- Suspensie injectabilă în ambalaj multiplu (4 doze)
- Synflorix este o suspensie tulbure, de culoare albă.
- Synflorix este disponibil în flacoane a câte 4 doze, în ambalaje cu 10 sau 100.

- Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În timpul păstrării, în flacon poate fi observat un depozit fin de culoare albă cu un supernatant limpede, incolor. Aceasta nu reprezintă un semn de deteriorare.

Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual atât înainte, cât și după agitare, pentru observarea oricărei particule străine și/sau a oricărui aspect fizic anormal înainte de administrare. În eventualitatea observării oricăreia dintre acestea, aruncați vaccinul.

Vaccinul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de a fi folosit.

Vaccinul trebuie agitat energic înainte de utilizare.

După prima deschidere a flaconului cu 4 doze, vaccinul poate fi păstrat la frigider (2°C – 8°C) timp de maxim 28 de zile. Vaccinul trebuie aruncat dacă nu este utilizat pe parcursul a 28 de zile.

Când se utilizează un flacon multidoză, fiecare doză de vaccin de 0,5 ml trebuie să fie extrasă folosind o seringă și un ac steril; trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contaminării conținutului flaconului.

Vaccinul este destinat doar administrării intramusculare. A nu se administra intravascular.

Dacă Synflorix este administrat concomitent cu alte vaccinuri, trebuie folosite locuri de injectare diferite.

Synflorix nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri. Dacă doza de vaccin este extrasă într-o seringă pentru a fi injectată, acul folosit pentru extragere trebuie înlocuit cu un ac potrivit pentru injectare intramusculară.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.