

1. A GYÓGYSZER NEVE

Synflorix szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Synflorix szuszpenziós injekció
Synflorix szuszpenziós injekció többadagos tartályban (2 adag)
Synflorix szuszpenziós injekció többadagos tartályban (4 adag)

Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (adszorbeált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 adag (0,5 ml) tartalmaz:

Pneumococcus poliszacharid 1-es szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 4-es szerotípus ^{1,2}	3 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 5-ös szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 6B szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 7F szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 9V szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 14-es szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 18C szerotípus ^{1,3}	3 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 19F szerotípus ^{1,4}	3 mikrogramm
Pneumococcus poliszacharid 23F szerotípus ^{1,2}	1 mikrogramm

¹ alumínium-foszfáthoz adszorbeálva

összesen 0,5 milligramm Al³⁺

² D fehérje (nem tipizálható *Haemophilus influenzae*-ből származó) hordozófehérjéhez konjugálva

9-16 mikrogramm

³ tetanus toxoid hordozófehérjéhez konjugálva

5-10 mikrogramm

⁴ diphtheria toxoid hordozófehérjéhez konjugálva

3-6 mikrogramm

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszenziós injekció (injekció).
A vakcina egy zavaros fehér szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Aktív immunizálás *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések, pneumonia és akut otitis media ellen, csecsemőknek és gyermekeknek, 6 hetestől legfeljebb 5 éves korig. A specifikus pneumococcus szerotípusok elleni védelemre vonatkozó információt lásd 4.4 és 5.1 pont alatt.

A Synflorix alkalmazását a hivatalos ajánlások alapján kell eldönteni, figyelembe véve a pneumococcusok által okozott betegségek különböző korcsoportokra gyakorolt hatását csakúgy, mint az epidemiológia változatosságát a különböző földrajzi területeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Synflorix oltási rendjét a hivatalos ajánlások alapján kell meghatározni.

6 hetes-6 hónapos korú csecsemők

Három adagos alapimmunizálási sorozat

Az optimális védelem biztosítására ajánlott immunizálási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemők alapimmunizálási sorozata három adagból áll. Az első adagot rendszerint 2 hónapos életkorban adják, és az egyes adagok között legalább 1 hónapos időközök vannak. Az első adag már 6 hetes korban is beadható. Egy emlékeztető (negyedik) adag ajánlott az utolsó alapimmunizálási adag után legalább 6 hónappal, amely 9 hónapos életkortól adható (leginkább a 12 és 15 hónapos életkor között) (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Két adagos alapimmunizálási sorozat

Alternatívaként, ha a Synflorix-ot a szokásos csecsemő oltási program részeként adják, egy három, egyenként 0,5 ml-es adagból álló sorozat adható. Az első adag már 6 hetes kortól adható, majd a második adagot 2 hónappal később kell beadni. Egy emlékeztető (harmadik) adag ajánlott legalább 6 hónappal az alapimmunizálás keretében beadott utolsó adagot követően, amely 9 hónapos életkortól adható (leginkább a 12 és 15 hónapos életkor között) (lásd 5.1 pont).

A 27–36. gesztációs héten született koraszülöttek

A legalább 27 hetes gesztációs időt követően született csecsemőknél az ajánlott immunizálási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemők alapimmunizálási sorozata három adagból áll. Az első adagot 2 hónapos korban adják, és az egyes adagok között legalább 1 hónapos időközök vannak. Egy emlékeztető (negyedik) adag ajánlott az utolsó alapimmunizálási adag után legalább 6 hónappal (lásd 4.4 és 5.1 pont).

7 hónapos vagy annál idősebb, nem oltott csecsemők és gyermekek

- 7-11 hónapos csecsemők: az oltási sorozat két, egyenként 0,5 ml-es alapimmunizálási adagból áll; az oltások között legalább 1 hónap szünet tartandó. Egy emlékeztető (harmadik) adag ajánlott a második életévben, az utolsó alapimmunizálási adag után legalább 2 hónappal.
- 12 hónapos-5 éves gyermekek: az oltási sorozat két, egyenként 0,5 ml-es adagból áll; az oltások között legalább 2 hónap szünet tartandó.

Azoknál a személyeknél, akik első adagként Synflorix-ot kaptak, ajánlott a teljes oltási sorozatot Synflorix-szal befejezni.

Speciális betegcsoportok

A Synflorix a fent említett adagolási rendben adható olyan egyéneknek, akik olyan alapbetegségben szenvednek (mint például a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés, a sarlósejtes anaemia (SCD) vagy a lienalis dysfunctio), amely invazív pneumococcus megbetegedésre predisponálja őket, azzal a különbséggel, hogy 3 adagos adagolási renddel kell végezni az alapimmunizálást az olyan csecsemőknél, akiknél 6 hetes és 6 hónapos kor között kezdik az oltási sort (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A Synflorix biztonságosságát és hatásosságát 5 évesnél idősebb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramusculáris injekció formájában kell beadni. A beadásra ajánlott területek csecsemőknél a comb anterolaterális része, míg kisgyermekeknél a felkar deltoid izma.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, vagy bármely hordozófehérjével szembeni túlérzékenység.

Csakúgy, mint más vakcinák esetében is, a Synflorix beadását el kell halasztani, ha az oltandó súlyos, akut lázas betegségben szenved. Azonban enyhébb fertőzés, mint például egy megfázás miatt nem kell elhalasztani a vakcina beadását.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszer nyomonkövethetőségének javítása érdekében egyértelműen dokumentálni kell az alkalmazott gyógyszer nevét és a gyártási tétel számát.

A védőoltás beadása előtt

Mint minden injekciós védőoltás esetében, megfelelő orvosi ellátásnak és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia a védőoltás beadását követően ritkán jelentkező anafilaxiás reakció kezelésére.

Az apnoe lehetséges kockázatát és a 48-72 órán keresztüli légzésfigyelés szükségességét mérlegelni kell, ha az alapoltási sorozatot igen éretlen (≤ 28 . gesztációs hétre született) koraszülött kapja, különösen, ha kórtörténetében a légzőrendszer éretlensége szerepel. Mivel a vakcináció sok előnnyel jár a csecsemők ezen csoportjában, a vakcina beadását nem szabad megakadályozni, illetve halogatni.

A Synflorix semmilyen körülmények között sem adható intravasculárisan vagy intradermálisan. A Synflorix subcutan alkalmazásával kapcsolatos adatok nem állnak rendelkezésre.

Gyermekeknel 2 éves életkortól ájulás fordulhat elő a tüszúrásra adott pszichés válaszként bármilyen oltás után vagy akár az oltás előtt is. Fontos, hogy rendelkezésre álljanak azok az eljárások, amelyek elkerülhetővé teszik az ájulásból eredő sérüléseket.

A többi intramusculárisan alkalmazott védőoltáshoz hasonlóan, a Synflorix-ot is óvatosan kell adni thrombocytopeniában vagy bármilyen koagulációs zavarban szenvedőnek, mivel intramusculáris injekció beadását követően ezeknél a személyeknél vérzés fordulhat elő.

A vakcina által nyújtott védelemre vonatkozó információ

A diphtheria, tetanus és b típusú *Haemophilus influenzae* elleni immunizálásra vonatkozó hivatalos előírásokat is be kell tartani.

Nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a Synflorix a keresztreaktív 19A szerotípuson kívül (lásd 5.1 pont) biztosít-e védelmet olyan pneumococcus szerotípusok ellen, melyeket a vakcina nem tartalmaz, vagy a nem tipizálható *Haemophilus influenzae* ellen. A Synflorix nem biztosít védelmet más mikroorganizmusokkal szemben.

A többi védőoltáshoz hasonlóan előfordulhat, hogy a Synflorix nem véd meg minden oltottat a vakcinában megtalálható szerotípusok, valamint a keresztreaktív 19A szerotípus által okozott invazív

pneumococcus megbetegedés, pneumonia vagy otitis media ellen. Ezen felül, mivel az otitis mediát és a pneumoniát a vakcinában megtalálható *Streptococcus pneumoniae* szerotípusokon kívül sokfajta mikroorganizmus is okozhatja, az e betegségek elleni teljes körű védelem várhatóan korlátozott, és jelentősen alacsonyabb mértékű, mint a vakcinában megtalálható szerotípusok, és a 19A szerotípus által okozott invazív megbetegedések elleni védelem (lásd 5.1 pont).

A klinikai vizsgálatok során a Synflorix mind a tíz, a vakcinában található szerotípus ellen immunválaszt váltott ki, azonban az immunválasz nagysága az egyes szerotípusok esetében eltérő volt. Az 1-es és 5-ös szerotípus ellen kialakult funkcionális immunválasz alacsonyabb volt, mint a vakcinában található többi szerotípus elleni. Nem ismert, hogy az 1-es és az 5-ös szerotípus ellen kialakult alacsonyabb funkcionális immunválasz kisebb protektív hatásosságot eredményez-e majd az ezen szerotípusok által okozott invazív megbetegedésekkel, pneumoniával vagy otitis mediával szemben (lásd 5.1 pont).

A gyermekeknek a Synflorix adagjait azon oltási rend alapján kell megkapniuk, amelyik az oltási sorozat megkezdésekor betöltött életkoruknak megfelel (lásd 4.2 pont).

Immunszuppresszív terápia és immunhiány

Immunszuppresszív kezelés, genetikai hiba, HIV-fertőzés, antiretrovirális terápiával és/vagy HIV-vel történt prenatális expozíció miatt, vagy egyéb okokból károsodott immunválaszú gyermekeknél a vakcinációra csökkent ellenanyagválasz alakulhat ki.

Rendelkezésre állnak biztonságossági és immunogenitási adatok a HIV-fertőzött csecsemők (WHO besorolása alapján tünetmentes vagy enyhe tünetekkel bíró), a HIV-pozitív anyától született HIV-negatív csecsemők, a sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek és a lialis dysfuncióban szenvedő gyermekek (lásd 4.8 és 5.1 pont) esetében. A többi, specifikus immunhiányos csoportba tartozó egyén esetén nem állnak rendelkezésre a Synflorix-ra vonatkozó biztonságossági és immunogenitási adatok, ezért a vakcinációt egyéni alapon kell mérlegelni (lásd 4.2 pont).

A konjugált pneumococcus vakcina alkalmazása nem helyettesíti a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina alkalmazását azon 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél, akik olyan állapotokban szenvednek (úgy mint sarlósejtes anaemiában, aspleniában, HIV-fertőzésben, krónikus megbetegedésben vagy egyéb immunhiányos megbetegedésben szenvednek), amely a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések magasabb kockázatának teszi ki őket. Azon 24 hónapos vagy annál idősebb, kockázatnak kitett gyermekek, akik Synflorix alapimmunizálásban már részesültek, amikor csak ajánlott, 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kell, hogy kapjanak. A konjugált pneumococcus vakcina (Synflorix) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina beadása közötti időtartam nem lehet kevesebb mint 8 hét. Nem áll rendelkezésre arra utaló adat, hogy a pneumococcus poliszacharid vakcina beadása a Synflorix alapimmunizálást kapott gyermekeknél további, akár poliszacharid pneumococcus, akár konjugált pneumococcus vakcina beadása esetén alacsonyabb válaszkésztséget eredményezne.

Lázcillapítók profilaktikus alkalmazása

Lázcillapítóknak az oltást megelőzően vagy közvetlenül utána történő profilaktikus alkalmazása csökkentheti az oltás után jelentkező lázas reakciók incidenciáját és intenzitását. Paracetammal és ibuprofennel kapott klinikai adatok arra utalnak, hogy a paracetamol profilaktikus alkalmazása csökkentheti a láz előfordulásának arányát, míg az ibuprofen profilaktikus alkalmazása csak kis mértékben csökkentette a láz előfordulásának arányát. A klinikai adatok azt mutatják, hogy a paracetamol csökkentheti a Synflorix-ra adott immunválaszt. Azonban ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Lázcillapító gyógyszerek profilaktikus adása javasolt:

- minden olyan gyermeknek, aki a Synflorix-ot együtt kapja teljes sejttes pertussist tartalmazó védőoltással, a nagyobb arányban előforduló lázas reakciók miatt (lásd 4.8 pont).

- epilepsziában szenvedő gyermekeknek, illetve akiknél korábban lázgörcs előfordult. A lázcsillapító kezelést a helyi előírásoknak megfelelően kell megkezdeni.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Alkalmazása más oltóanyagokkal

A Synflorix együttesen alkalmazható a következő monovalens vagy kombinált vakcinák bármelyikével [beleértve a DTPa-HBV-IPV/Hib és a DTPw-HBV/Hib-et is]: diphtheria-tetanus-acellularis pertussis vakcina (DTPa), hepatitis B vakcina (HBV), inaktivált polio vakcina (IPV), b típusú *Haemophilus influenzae* vakcina (Hib), diphtheria-tetanus-teljes sejtes pertussis vakcina (DTPw), kanyaró-mumps-rubeola vakcina (MMR), varicella vakcina (V), meningococcus C szerocsoportú konjugált vakcina (CRM₁₉₇ és TT konjugált), meningococcus A, C, W-135 és Y szerocsoportú konjugált vakcina (TT konjugált), orális polio vakcina (OPV) és orális rotavírus vakcina. A különböző injekciós vakcinákat mindig egymástól különböző oltási helyekre kell beadni.

Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az egyidejű beadás a vakcinákra adott immunválaszt és azok biztonságossági profilját nem befolyásolta, kivéve az inaktivált 2-es típusú poliovírus esetében kialakult immunválaszt, amelyre vonatkozólag a vizsgálatok során inkonzisztens adatokat figyeltek meg (szeroprotekciós ráta 78%-100% között). Ezen felül, amikor 3 adag Synflorix oltással alapimmunizált gyermekeknek második életévük során meningococcus A, C, W-135 és Y szerocsoportú vakcinát (TT konjugált) egyidejűleg adtak be Synflorix emlékeztető oltással, alacsonyabb ellenanyag geometriai átlagkoncentrációt (GMC) és opsonophagocytosis vizsgálati geometriai átlagtitert (OPA GMT) figyeltek meg az egyik pneumococcus szerotípusra (18C). Az egyidejű alkalmazás nem volt hatással a többi kilenc pneumococcus szerotípusra. Konjugált Hib-TT, diphtheria és tetanus antigének esetében fokozott ellenanyagválaszt figyeltek meg. A fenti megfigyelések klinikai relevanciája nem ismert.

Alkalmazása szisztémás immunszuppresszív szerekkel

Más védőoltásokhoz hasonlóan várható, hogy az immunszuppresszív terápiában részesülőknél nem feltétlen alakul ki megfelelő immunválasz.

Alkalmazása profilaktikusan adott antipiretikumokkal

A klinikai adatok arra utalnak, hogy a profilaktikusan alkalmazott paracetamol, amit az oltás után esetlegesen fellépő lázreakciók előfordulási arányának csökkentésére használnak, csökkentheti a Synflorix-ra adott immunválaszt. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége azonban nem ismert. Lásd 4.4 pont.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Synflorix nem felnőttek számára készült. Nincsenek adatok terhesség vagy szoptatás alatt történő alkalmazásról, és reprodukciós állatkísérletek sem állnak rendelkezésre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Synflorix biztonságossági értékelése olyan klinikai vizsgálatokon alapult, amelyek során 63 905 adag Synflorix-ot adtak be alapimmunizálásként 22 429 egészséges gyermeknek és 137 koraszülöttnak. Továbbá 19 466 gyermek és 116 koraszülött kapott Synflorix emlékeztető oltást a második életévében.

A biztonságosságot 435, korábban nem immunizált 2–5 éves gyermek körében is értékelték, akik közül 285-en kaptak 2 adag Synflorix-ot.

Valamennyi vizsgálatban az ajánlott gyermekkori védőoltásokkal együtt alkalmazták a Synflorix-ot.

Csecsemőknél az alapimmunizálás után leggyakrabban megfigyelt mellékhatás az oltás helyén megjelenő bőrpír és az irritabilitás volt, amelyek sorrendben az összes adag kb. 41%-a, illetve 55%-a után fordultak elő. Az emlékeztető oltást követően a leggyakoribb mellékhatás a fájdalom az oltás helyén és az irritabilitás volt, amelyek sorrendben megközelítően 51%-ban és 53%-ban fordultak elő. Ezen reakciók nagy része enyhe és közepesen súlyos volt, és nem tartott sokáig.

Az alapimmunizálási sorozat további adagjainak beadása után sem tapasztalták a mellékhatások incidenciájának vagy súlyosságának növekedését.

Az alapimmunizálási sorozat helyi reaktogenitása hasonló volt a 12 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél és a 12 hónaposnál idősebb gyermekeknél, kivéve az injekció beadási helyén jelentkező fájdalmat, amelynek előfordulási gyakorisága az életkorral emelkedett: fájdalmat a 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők több mint 39%-ánál és a 12 hónaposnál idősebb gyermekek több mint 58%-ánál jelentettek.

A Synflorix-szal végzett alapimmunizálás során csecsemőknél megfigyelt előfordulási gyakoriságokhoz képest az emlékeztető oltást követően a 12 hónaposnál idősebb gyermekeknél nagyobb valószínűséggel észlelhetők az injekció beadási helyén kialakuló reakciók.

Az alapimmunizálás és az emlékeztető oltás során csecsemőknél megfigyelt előfordulási gyakoriságokhoz képest a felzárkóztató (catch-up) oltást követően a 12-23 hónapos gyermekeknél nagyobb valószínűséggel jelentettek csalánkiütést (nem gyakori).

A reaktogenitás nagyobb volt azoknál a gyermekeknél, akik egyidejűleg teljes sejtés pertussis oltást kaptak. Egy klinikai vizsgálatban a gyermekek vagy Synflorix-ot (N=603) vagy 7-valens Prevenar-t (N=203) kaptak DTPw tartalmú oltással együtt. Az alapimmunizálási sorozat után Synflorix-ot kapott gyermekek sorrendben 86,1%-ánál és 14,7%-ánál, a 7-valens Prevenar-ral oltott gyermekek esetében pedig sorrendben 82,9%-ban és 11,6%-ban jelentettek 38°C vagy azt meghaladó, ill. 39°C-nál magasabb lázat.

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok során, az oltás egyes adagjait követő 4 napon át észlelt helyi és általános nemkívánatos események incidenciája ugyanolyan mértékű volt, mint a 7-valens Prevenar oltások után.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat (az összes korcsoportra vonatkozóan) a gyakoriságuk alapján csoportosították.

Előfordulási gyakoriságok jelentése a következők szerint történt:

Nagyon gyakori: (≥1/10)
Gyakori: (≥1/100 - <1/10)
Nem gyakori: (≥1/1000 - <1/100)
Ritka: (≥1/10 000 - <1/1000)
Nagyon ritka: (<1/10 000)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerek	Gyakoriság	Mellékhatások
Klinikai vizsgálatok		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Allergiás reakciók (pl. ekcéma, allergiás dermatitis, atopiás dermatitis)
	Nagyon ritka	Angioedema

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Étvágytalanság
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Irritabilitás
	Nem gyakori	Szokatlan sírás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Álmosság
	Ritka	Görcsök (beleértve a lázgörcsöket is)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon ritka	Kawasaki-betegség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Apnoe nagyon éretlen csecsemőknél (≤ 28 . gesztációs hét) (lásd 4.4 pont)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hasmenés, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés
	Ritka	Csalánkiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Végbélben mért ≥ 38 °C-os láz (2 éves életkor alatt), fájdalom, bőrpír, duzzanat az injekció beadásának a helyén.
	Gyakori	Végbélben mért > 39 °C-os láz (2 éves életkor alatt), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók, pl. duzzanat az injekció beadásának a helyén.
	Nem gyakori	Az injekció helyén jelentkező reakciók, pl. haematoma az injekció beadásának helyén, vérzés és göb.
<i>Az alapimmunizálást követően adott emlékeztető oltások és/vagy felzárkoztató (catch up) oltások után jelentett további mellékhatások:</i>		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Fejfájás (2-5 éves életkorban)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Émelygés (2-5 éves életkorban)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Végbélben mért ≥ 38 °C-os láz (2-5 év közötti életkorban)
	Nem gyakori	Végbélben mért > 40 °C-os láz (2 éves életkor alatt), végbélben mért > 39 °C-os láz (2-5 év közötti életkorban), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók, pl. diffúz duzzanat az oltott végtagon, amely esetenként érinti a szomszédos ízületet is, pruritus.
Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok		
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Anaphylaxiás reakció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Hipotoniás-hiporeszponzív epizód

Speciális betegcsoportok

A Synflorix biztonságosságát 83, HIV-pozitív (HIV+/+) (WHO besorolása alapján tünetmentes vagy enyhe tünetekkel bíró) csecsemőnél, 101, HIV-pozitív anyától született, HIV-negatív csecsemőnél (HIV+/-), és 50, sarlósejtes anaemiában szenvedő (SCD) csecsemőnél értékelték, akik alapimmunizálásban részesültek. Közülük a felsorolás sorrendjében 76, 96, illetve 49 csecsemő részesült emlékeztető oltásban. A Synflorix biztonságosságát 50, SCD-ben szenvedő, olyan gyermeknél is értékelték, akik 7-11 hónapos korban kapták meg az első oltást, és mindegyikük megkapta az emlékeztető oltást, valamint 50, SCD-ben szenvedő olyan gyermeknél is, akik az első oltást 12-23 hónapos korban kapták meg. Az eredmény azt mutatja, hogy összevethető a Synflorix

reaktogenitása és biztonságossági profilja ezekben a magas kockázatú csoportokban és az egészséges gyermekeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, pneumococcus vakcinák, ATC kód: J07AL52

Epidemiológiai adatok

A vakcinában megtalálható 10 pneumococcus szerotípus megfelel az Európában leggyakrabban betegséget okozó szerotípusoknak, lefedi az 5 éven aluli gyermekekben előforduló invazív pneumococcus megbetegedések (IPD) körülbelül 56–90%-át. Ebben a korcsoportban az 1-es, 5-ös és 7F szerotípusok – országtól és a vizsgált időszaktól függően – az IPD 3,3-24,1%-áért felelősek.

A különféle etiológiájú pneumonia a gyermekkori morbiditás és mortalitás egyik vezető globális oka. Becslések szerint a *Streptococcus pneumoniae* felelős a pneumonia esetek 30-50%-áért.

Az akut otitis media (AOM) gyakori, különböző etiológiájú gyermekkori megbetegedés. Az AOM klinikai megjelenéséért 60-70%-ban baktériumok tehetők felelőssé. A *Streptococcus pneumoniae* és a nem tipizálható *Haemophilus influenzae* (NTHi) a bakteriális AOM leggyakoribb kórokozói világszerte.

Hatékonyság és hatásosság a klinikai vizsgálatokban

Egy Finnországban végzett nagyméretű, fázis III/IV, kettősvak, cluster-randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban (FinIP) a gyermekeket 4 csoportba randomizálták, a két csecsemőkori oltási rend szerint [2 adagos (3, 5 hónapos életkorban) vagy 3 adagos (3, 4, 5 hónapos életkorban) alapoltási rend, amelyet egy emlékeztető oltás követett 11 hónapos életkorban], úgy, hogy vagy Synflorix-ot (a clusterek 2/3-a), vagy kontroll vakcinaként hepatitis vakcinákat (a clusterek 1/3-a) kapjanak. A felzárkóztató oltásban részesülő kohorszokban az első oltás idején 7-11 hónapos gyermekek vagy Synflorix-ot vagy hepatitis B kontroll vakcinát kaptak a 2 adagos alapoltási rendnek megfelelően, melyet emlékeztető oltás követett, az első oltás beadásának idején 12-18 hónapos korú gyermekek pedig 2 adagot kaptak vagy Synflorix-ból vagy hepatitis A kontroll vakcinából. Az első oltás után az átlagos utánkövetés az invazív megbetegedésekre és a kórházban megállapított tüdőgyulladásra 24-28 hónap volt. Egy beágyazott (nested) vizsgálatban csecsemőket követtek kb. 21 hónapos életkorig a nasopharyngealis hordozásra és a szülők által jelentett, orvos által diagnosztizált akut otitis mediára (AOM) kifejtett hatás értékelése érdekében.

Egy Argentínában, Panamában és Kolumbiában végzett nagyméretű fázis III, randomizált, kettősvak klinikai vizsgálatban (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS), egészséges, 6-16 hetes csecsemők kaptak vagy Synflorix-ot vagy hepatitis B kontroll vakcinát 2, 4 és 6 hónapos életkorban, amelyet az előző sorrendben vagy Synflorix vagy hepatitis A kontroll vakcina beadása követett 15-18 hónapos életkorban.

Invazív pneumococcus megbetegedés (beleértve a sepsist, meningitist, bakteriaemiás pneumóniát és bakteriaemiát)

Hatásosság/hatékonyosság a beválogatás idején 7 hónaposnál fiatalabb csecsemő kohorszban

A vakcina hatásosságát, illetve hatékonyosságát (VH) a vakcinában található pneumococcus szerotípus által okozott, tenyésztéssel igazolt IPD-k megelőzésében úgy bizonyították, hogy a Synflorix-ot vagy a 2+1-es vagy a 3+1-es oltási rend szerint adták csecsemőknek a FinIP vizsgálatban, vagy a 3+1-es oltási rend szerint a COMPAS vizsgálatban (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: A vakcinában található szerotípusok által okozott IPD esetek száma és a vakcina hatásossága (FinIP), illetve hatékonyossága (COMPAS) a beválogatás idején 7 hónaposnál fiatalabb olyan csecsemőknél, akik legalább egy adag vakcinát kaptak (teljes vakcinált csecsemő kohorsz)

Az IPD típusa	FinIP					COMPAS		
	IPD esetek száma			VH (95% CI)		IPD esetek száma		VH (95% CI)
	Synflorix 3+1 oltási rend	Synflorix 2+1 oltási rend	Kontroll ⁽²⁾	3+1 oltási rend	2+1 oltási rend	Synflorix 3+1 oltási rend	Kontroll	3+1 oltási rend
	N 10 273	N 10 054	N 10 200			N 11 798	N 11 799	
Vakcina szerotípus IPD ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3; 100)
6B szerotípus által okozott IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
14-es szerotípus által okozott IPD	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPD Invazív pneumococcus betegség

VH Vakcina hatásossága (FinIP), illetve hatékonyossága (COMPAS)

N alanyok száma csoportonként

CI Konfidencia intervallum

- (1) A 6B és a 14-es szerotípuson kívül, a FinIP-ben a tenyésztéssel igazoltan a vakcinában található szerotípusok által okozott IPD esetek közé tartozott a 7F (1 eset a Synflorix 2+1 clusterekben), a 18C, a 19F és a 23F (1 eset mindegyikből a kontroll clusterekben). A COMPAS-ban a kontroll csoportban a 6B és a 14-es szerotípuson kívül az 5-ös (2 eset), a 18C (4 eset) és a 23F (1 eset) szerotípust azonosították.
- (2) a két kontroll cluster csecsemő csoportot összevonva értékelték
- (3) p-érték < 0,0001
- (4) p-érték = 0,0009
- (5) az ATP kohorszban a VH 100%-os volt (95%-os CI: 74,3; 100; 0 versus 16 eset)

A FinIP-ben a tenyésztéssel igazolt IPD elleni összesített megfigyelt VH a 3+1 oltási rend esetén 100%-os (95%-os CI: 85,6; 100; 0 versus 14 eset), a 2+1 oltási rend esetén 85,8%-os (95%-os CI: 49,1; 97,8; 2 versus 14 eset), míg az alapimmunizálási rendtől független hatásosság 93,0%-os (95%-os CI: 74,9; 98,9; 2 versus 14 eset) volt. A COMPAS-ban ez 66,7%-os volt (95%-os CI: 21,8; 85,9; 7 versus 21 eset).

A felzárkóztató (catch-up) immunizálás hatékonyossága

A felzárkóztató oltást kapó kohorszban lévő 15 447 gyermeknél nem találtak tenyésztéssel igazolt IPD eseteket a Synflorix csoportban, azonban 5 vakcina szerotípus által okozott IPD esetet észleltek a kontroll csoportokban (4, 6B, 7F, 14 és 19F szerotípusok).

Pneumonia

A pneumonia elleni hatékonyságot a COMPAS vizsgálatban értékelték. Az átlagos követési időtartam a 3. adag beadását követő 2 hét után az ATP-kohorszban 23 hónap (szélsőértékek: 0 és 34 hónap) volt az interim analízis, míg 30 hónap (szélsőértékek: 0 és 44 hónap) a vizsgálat végén elvégzett analízis esetében. Ennek az interim analízisnek a végén az átlagéletkor 29 hónap (szélsőértékek: 4 és 41 hónap), míg a vizsgálat végi ATP követési időszak végén 36 hónap (szélsőértékek: 4 és 50 hónap) volt. Azoknak az alanyoknak az aránya az ATP csoportban, akik emlékeztető oltásban részesültek, mindkét analízisben 92,3% volt.

A Synflorix hatásosságát a 3. adag beadását követő 2 hét után előforduló, feltehetően bakteriális eredetű, közösségben szerzett pneumonia (Community Acquired Pneumonia (CAP)) első epizódjai ellen az interim analízisben (eseményalapú; elsődleges célkitűzés) az ATP-kohorszban (p -érték $\leq 0,002$) igazolták.

A valószínűleg bakteriális eredetű CAP (B-CAP) definíciója: radiológiailag igazolt, a mellkasi röntgenfelvételen vagy alveolaris konszolidációval/pleurális folyadékgyülemmel vagy nem alveolaris infiltrátumokkal, de ≥ 40 mg/l C-reaktív protein (CRP)-szinttel társult CAP esetek.

A vakcina interim analízisben megfigyelt B-CAP elleni hatásossága az alábbiakban kerül ismertetésre (2. táblázat).

2. táblázat: a Synflorix vagy a kontroll vakcina 3. adagjának beadásától számított 2 hét után előforduló első B-CAP epizódok számai és százalékos arányai, valamint a vakcina hatásossága (ATP-kohorsz)

Synflorix N=10 295		Kontroll vakcina N=10 201		A vakcina hatásossága
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N alanyok száma csoportonként

n/% azoknak az alanyoknak a száma/százalékos aránya, akiknél a B-CAP első epizódjának előfordulását jelentették a 3. adag beadását követő 2 hét után.

CI Konfidencia intervallum

Az interim analízisben (ATP-kohorsz) a vakcina hatásossága az alveolaris konszolidációval vagy pleurális folyadékgyülemmel járó CAP első epizódjai (C-CAP, WHO definíció) ellen 25,7%-os (95%-os CI: 8,4; 39,6), míg a röntgenvizsgálatra utalt, klinikailag gyanított CAP esetek első epizódjai ellen 6,7%-os (95%-os CI: 0,7; 12,3) volt.

A vizsgálat végén elvégzett analízisben (ATP-kohorsz) a vakcina hatásossága a B-CAP (első epizódjai) ellen 18,2%-os (95%-os CI: 4,1; 30,3), a C-CAP ellen 22,4%-os (95%-os CI: 5,7; 36,1) és a röntgenvizsgálatra utalt, klinikailag gyanított CAP esetek ellen 7,3%-os (95%-os CI: 1,6; 12,6) volt. A vakcina szerotípusok miatt a bacteriaemiás pneumococcus pneumonia vagy empyema elleni hatásosság 100%-os (95%-os CI: 41,9; 100) volt. A B-CAP elleni védelem az emlékeztető oltás beadása előtt 13,6%-os (95%-os CI: -11,3; 33,0), míg azt követően 21,7%-os (95%-os CI: 3,4; 36,5) volt. A C-CAP esetében a védelem 15,1%-os (95%-os CI: -15,5; 37,6) és 26,3%-os (95%-os CI: 4,4; 43,2) volt, a felsorolás sorrendjében.

A B-CAP és a C-CAP előfordulásának csökkenése a 36 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél volt a legnagyobb (a vakcina hatásossága a B-CAP esetében 20,6%-os (95%-os CI: 6,5; 32,6), míg a C-CAP esetében 24,2%-os (95%-os CI: 7,4; 38,0) volt). A 36 hónaposnál idősebb gyermekeknél a vakcina hatásossági eredmények gyengülő védelemre utalnak. A B-CAP és a C-CAP elleni védelem perzisztenciája 36 hónapos életkor felett jelenleg nem igazolt.

A Latin-Amerikában végzett COMPAS vizsgálat eredményeit a pneumonia különböző földrajzi helyeken fennálló esetleges epidemiológiai eltérései miatt óvatosan kell értelmezni.

A FinIP vizsgálatban a vakcina hatékonysága a kórházban diagnosztizált pneumonia esetek csökkentésében (a BNO-10 pneumoniára vonatkozó kódjai alapján azonosítva) 26,7% (95% CI: 4,9; 43,5) volt a 3+1-es, csecsemőknek adott oltási rend szerint és 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) a 2+1-es, csecsemőknek adott oltási rend szerint. A felzárkóztató oltás esetében a vakcina hatásossága 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) volt a 7-11 hónapos kohorszban és 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) a 12-18 hónapos kohorszban.

Akut otitis media (AOM)

Két hatékonysági vizsgálatot (COMPAS és POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial)) végeztek D proteint tartalmazó konjugált pneumococcus vakcinákkal: a Synflorix-szal (COMPAS) és egy 11-valens konjugált vizsgálati vakcinával (amely ezen felül még 3-as szerotípust is tartalmazott) (POET).

A COMPAS-ba 7214 vizsgálati alanyt vontak be [Teljes Vakcinált Kohorsz (TVC)] az AOM hatékonysági analízisbe, amelyből 5989 alany tartozott az ATP kohorszba (3. táblázat).

3. táblázat: A vakcina hatékonysága az AOM⁽¹⁾ ellen a COMPAS vizsgálatban

Az AOM típusa vagy oka	A vakcina hatékonysága (95% CI)
	ATP ⁽²⁾
Klinikai AOM	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Bármely pneumococcus szerotípus	56,1% (13,4; 77,8)
10 pneumococcus vakcina szerotípus	67,1% (17,0; 86,9)
Nem tipizálható <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)

CI Konfidencia intervallum

(1) Első epizód

(2) Legfeljebb 40 hónapos követési időszak 2 héttel a harmadik alapimmunizálási adag után

(3) Az előre meghatározott kritériumok alapján statisztikailag nem szignifikáns (egy oldalas $p=0,032$). Azonban az TVC-ban a vakcina hatékonysága az első klinikai AOM-epizód ellen 19%-os volt (95%-os CI: 4,4; 31,4).

(4) Statisztikailag nem szignifikáns.

Egy másik, nagy, randomizált, kettős-vak, a Cseh Köztársaságban és Szlovákiában végzett vizsgálatban (POET) 4907 csecsemő (ATP kohorsz) a 3, 4, 5 és 12-15 hónapos oltási séma alapján vagy azt a 11-valens vizsgálati vakcinát (11Pn-PD) kapta, amely a Synflorix 10 szerotípusát tartalmazza (együtt a 3-as szerotípussal, mely esetében a hatásosság nem volt kimutatható), vagy kontroll vakcinát (hepatitis A vakcina) kapott.

A 11 Pn-PD vakcina hatásossága a vakcinában lévő szerotípusok okozta első AOM-epizód megelőzésében 52,6%-os (95%-os CI: 35,0; 65,5) volt. Az első AOM-epizód megelőzésében szerotípus-specifikus hatásosság volt kimutatható a 6B (86,5%, 95%-os CI: 54,9; 96,0), a 14 (94,8%, 95%-os CI: 61,0; 99,3), a 19F (43,3%, 95%-os CI: 6,3; 65,4) és a 23F (70,8%, 95%-os CI: 20,8; 89,2) szerotípusok esetén. A vakcinában megtalálható többi szerotípus okozta AOM-esetek száma túl kevés volt ahhoz, hogy bármilyen hatásosságra vonatkozó következtetést le lehessen vonni. Bármilyen szerotípusú pneumococcus okozta összes AOM-eset megelőzésében a hatásosság 51,5%-os volt (95%-os CI: 36,8; 62,9). A vakcina hatékonysága az NHTi AOM első epizódja ellen 31,1%-os volt (95%-os CI: -3,7; 54,2, nem szignifikáns). Bármely NHTi AOM-epizód elleni hatékonyság 35,3%-os

volt (95%-os CI: 1,8; 57,4). A vakcina becsült hatásossága bármely klinikai otitis media epizód ellen, az etiológiától függetlenül, 33,6%-os volt (95%-os CI: 20,8; 44,3) volt.

A Synflorix hatására kialakult, és a POET-vizsgálatban alkalmazott 11-valens formulára adott funkcionális immunválaszok (OPA) összevethetőségének (bridging) elve alapján várható, hogy a Synflorix hasonló védőhatást fejt ki a pneumococcus okozta AOM kialakulásával szemben.

Nem figyelték meg az egyéb bakteriális patogének vagy a vakcinában nem megtalálható/a vakcinával összefüggésbe nem hozható szerotípusok által okozott AOM incidenciájának emelkedését sem a COMPAS (a kevés számú jelentett eset alapján), sem a POET vizsgálatban.

A szülők által jelentett, orvos által diagnosztizált AOM elleni hatásosságot a FinIP vizsgálaton belüli beágyazott vizsgálatban tanulmányozták. A vakcina hatásossága ebben az AOM végpontban, a vakcinációban részesült csecsemő kohorszban 6,1%-os volt (95%-os CI: -2,7; 14,1) a 3+1 oltási rend, és 7,4%-os (95%-os CI: -2,8; 16,6) a 2+1 oltási rend esetében.

A nasopharyngealis hordozásra (nasopharyngeal carriage – NPC) gyakorolt hatás

A Synflorix hatását a nasopharyngealis hordozásra 2 kettősvak, randomizált, inaktív kontrollt alkalmazó vizsgálatban tanulmányozták: a FinIP beágyazott vizsgálatában Finnországban (5023 alany) és a COMPAS-ban (1700 alany).

A Synflorix mind a COMPAS-ban, mind a finn beágyazott vizsgálatban csökkentette a vakcinában megtalálható típusok hordozását, az emlékeztető oltás utáni megfigyelés alapján a vakcinában nem megtalálható típusok hordozásának egyértelmű fokozódásával (a vakcinához köthető szerotípusok kivételével). Az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak a COMPAS összes analízisében. Azonban, összességében tendencia mutatkozott az általános pneumococcus hordozás csökkenésére.

Mindkét vizsgálatban szignifikánsan csökkent a 6B és a 19F egyéni szerotípusok hordozása. A finn beágyazott vizsgálatban a 14-es, a 23F egyéni szerotípusok, valamint a 3 adagos alapoltási rend esetében a keresztreakciót adó 19A szerotípus esetében szintén a hordozás szignifikáns csökkenését figyelték meg.

Egy klinikai vizsgálatban az NPC-t vizsgálták HIV-pozitív csecsemőknél (N = 83), valamint HIV-pozitív anyától született, HIV-negatív csecsemőknél (N = 101), melyet összevetettek HIV-negatív anyától született, HIV-negatív csecsemőkkel (N = 100). Úgy tűnik, hogy a HIV-expozíció vagy -fertőzés 24-27 hónapos korig, azaz az emlékeztető oltás utáni 15. hónapig nem módosította a Synflorix pneumococcus hordozásra gyakorolt hatását.

Hatásosság a forgalomba hozatalt követő megfigyelésekben

Brazíliában a Synflorix-ot csecsemőknél 3+1-es oltási rend szerint vezették be a nemzeti immunizálási programba (national immunization programme=NIP) (2, 4, 6 hónapos korban, és emlékeztető oltás 12 hónapos korban) felzárkóztató kampánnyal 2 évesnél nem idősebb gyermekeknél. A Synflorix bevezetését követő közel 3 éven át tartó megfigyelés alapján, egy párosított eset-kontroll vizsgálat szignifikáns csökkenést jelentett a tenyésztéssel, vagy PCR-rel igazolt bármely vakcina szerotípus okozta IPD és a 6B, 14 és 19A szerotípusok általi IPD esetén.

4. táblázat: A Synflorix hatásosságának összefoglalása IPD-re Brazíliában

IPD típusok ⁽¹⁾	Korrigált hatásosság ⁽²⁾ % (95% CI)
Bármilyen vakcina szerotípus által okozott IPD ⁽³⁾	83,8% (65,9; 92,3)
- Invazív pneumonia vagy bacteraemia	81,3% (46,9; 93,4)
- Meningitis	87,7% (61,4; 96,1)
Egyes szerotípusok által okozott IPD ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) Tenyésztéssel vagy PCR-rel igazolt IPD

(2) A korrigált hatásosság a Synflorix-szal oltott csoportban az IPD százalékos csökkenését képviseli, a zavaró tényezőket figyelembe véve, összehasonlítva a nem oltott csoporttal.

(3) A tenyésztéssel vagy PCR-rel igazolt 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F és 23F szerotípus esetek hozzájárultak az elemzéshez.

(4) Azok a szerotípusok, amelyekre statisztikai szignifikanciát értek el a hatásossági elemzésben, a zavaró tényezőket figyelembe véve (multiplicitásra nem történt korrekció).

Finnországban, a Synflorix-ot csecsemőknél a 2+1-es oltási rend szerint vezették be a NIP-be (3, 5 hónapos korban, és emlékeztető oltás 12 hónapos korban) felzárkóztató kampány nélkül. A NIP előtt és után az összehasonlítás szignifikáns csökkenést mutat a tenyésztéssel igazolt IPD-ben, mindegyik vakcinában található szerotípusok által okozott IPD-ben és a 19A szerotípus által okozott IPD-ben.

5. táblázat: IPD arányok és az összefüggő arány csökkenések Finnországban

IPD	100 000 emberévenkénti incidencia		% -os relatív aránycsökkenés ⁽¹⁾ (95% CI)
	NIP előtt	NIP után	
Bármelyik igazolt tenyészet	62,9	12,9	80% (72; 85)
Bármelyik vakcina szerotípus ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86; 95)
19A szerotípus	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) A relatív aránycsökkenés azt mutatja, hogy a Synflorix kohorszban a ≤5 éves gyermekek körében mennyire csökkent az IPD incidenciája (3 évig követve a NIP bevezetése után), összevetve a kor és évszak szerint összevethető nem-oltott hisztorikus kohorsszal (melyek mindegyikét a Synflorix NIP-be való bevezetése előtt 3 évig követték).

(2) Az 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F és 23F szerotípusok tenyésztéssel igazolt esetei hozzájárultak az elemzéshez.

Quebec-ben (Kanada) a Synflorix-ot a 7-valens Prevenar 4,5 éven át tartó használatát követően vezették be a csecsemő immunizálási programba (2 oltásból álló alapimmunizálás a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknek, és egy emlékeztető oltás 12 hónapos életkorban). A Synflorix bevezetését követően végzett 1,5 éves felmérés alapján, az oltásra alkalmas korcsoportban több, mint 90%-os átoltottság mellett megfigyelték a vakcinában található szerotípusok által okozott IPD incidencia csökkenését (főként a 7F szerotípus által okozott betegségben bekövetkezett változások miatt), miközben a vakcinában nem megtalálható szerotípusok által okozott IPD esetek incidenciája nem emelkedett. Összességében az IPD incidencia 35/100 000 betegév volt a Synflorix-szal oltott kohorszoknál, míg 64/100 000 betegév azoknál, akiket a 7-valens Prevenar-ral oltottak. Ez statisztikailag szignifikáns különbséget jelent ($p = 0,03$). Az ilyen típusú obszervációs vizsgálatokból nem lehet közvetlen ok-okozati hatásra következtetni.

Immunogenitási adatokImmunológiai egyenértékűség (non-inferioritás) a 7-valens Prevenar-ral összehasonlítva

Az IPD elleni potenciális hatékonyság forgalomba hozatali engedély előtti értékelését egy olyan összehasonlító vizsgálatra alapozták, amelyben az arra a hét szerotípusra adott immunválaszt hasonlították össze, amelyek egyaránt megtalálhatók a Synflorix-ban és egy másik konjugált pneumococcus vakcinában, amelynek protektív hatékonyságát előzetesen már értékelték (vagyis a 7-valens Prevenar-ban), a WHO ajánlása alapján. A Synflorix-ban megtalálható további három szerotípusra adott immunválaszt szintén értékelték.

Egy, a 7-valens Prevenar-ral végzett közvetlen (head-to-head) összehasonlító vizsgálatban a Synflorix-ra adott, ELISA-val mért immunválaszban a 6B és a 23F szerotípus kivételével minden más szerotípusra egyenértékűséget igazoltak (a 96,5%-os CI felső határértékénél a csoportok közötti különbség >10%) (6. táblázat). A 6B szerotípus esetén a 2, 3 és 4 hónapos életkorban beoltott csecsemők 65,9%-a, míg a 23F szerotípus esetén 81,4%-a egy hónappal a Synflorix harmadik dózisának beadását követően elérte az antitest küszöbértéket (azaz a 0,20 µg/ml-t), szemben a 7-valens Prevenar harmadik dózisának beadása után a megadott sorrendben megfigyelt 79,0%-os, illetve 94,1%-os értékkel. E különbségek klinikai relevanciája nem tisztázott, mivel egy kettősvak, cluster-randomizált klinikai vizsgálatban a Synflorix hatásosnak bizonyult a 6B szerotípus által okozott IPD ellen (lásd 1. táblázat).

Azon beoltott alanyok százalékos aránya, akik elérték a küszöbértéket a Synflorix-ban található három további szerotípusra (1, 5 és 7F), a megadott sorrendben 97,3%, 99,0% és 99,5% volt, ami legalább olyan jó, mint a 7-valens Prevenar esetén a 7 közös szerotípusra megfigyelt összesített válasz (95,8%).

6. táblázat: A 7-valens Prevenar és a Synflorix összehasonlító analízise azoknak az alanyoknak a százalékos arányának vonatkozásában, akik egy hónappal a 3 adag beadása után $\geq 0,20$ µg/ml ellenanyag koncentrációt értek el

Ellenanyag	Synflorix		7-valens Prevenar		A $\geq 0,20$ µg/ml-t elért alanyok %-os arányainak különbsége (7-valens Prevenar mínusz Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

A Synflorix hatására a hét közös szerotípus ellen az alapimmunizáció után kialakult antitest geometriai átlagkoncentrációk (GMC-k) alacsonyabbak voltak azoknál, mint amelyeket a 7-valens Prevenar-ral figyeltek meg. Az emlékeztető oltás előtti (8-12 hónappal az alapimmunizálás során beadott utolsó dózist követően) kialakult GMC-k általánosságban hasonlóak voltak a két vakcina esetében. Az emlékeztető oltást követően a Synflorix hatására mért GMC-értékek alacsonyabbak voltak a legtöbb, a 7-valens Prevenar-ral közös szerotípusok esetében.

Ugyanebben a vizsgálatban a Synflorix-ról igazolták, hogy funkcionális antitest-képződést váltott ki a vakcinában megtalálható összes szerotípus ellen. Mind a hét közös szerotípusnál a Synflorix-szal oltottak 87,7-100%-a, valamint a 7-valens Prevenar-ral oltottak 92,1-100%-a ért el ≥ 8 OPA (Opsonophagocytosis teszt)-titert egy hónappal a harmadik adag beadását követően. A két oltás között a ≥ 8 OPA-titert elért alanyok százalékos arányának különbsége <5% volt az összes közös szerotípus esetében, beleértve a 6B és a 23F típusokat is. A Synflorix hatására a hét közös szerotípus ellen, a 19F

szerotípus kivételével, az alapimmunizáció és az emlékeztető oltás után kialakult OPA antitest geometriai átlagkoncentrációi (GMC-értékek) alacsonyabbak voltak, mint azok, amelyeket a 7-valens Prevenar-ral figyeltek meg.

A Synflorix-szal oltott, ≥ 8 OPA-titert elért alanyok százalékos aránya az alapimmunizálást követően az 1-es szerotípusra 65,7%, a 5-ös szerotípusra 90,9%, míg a 7F szerotípusra 99,6%, míg ugyanez az emlékeztető oltást követően 91,0%, 96,3% és 100% volt, a megadott sorrendben. Az 1-es és az 5-ös szerotípusra adott OPA válasz alacsonyabb volt, mint amit a többi szerotípus esetében figyeltek meg. Ezeknek az eredményeknek a védőhatásra gyakorolt jelentősége ismeretlen. A 7F szerotípusra adott válasz ugyanolyan tartományon belül volt, mint a két vakcinában megtalálható hét közös szerotípus esetében.

Kimutatták, hogy a Synflorix a keresztreaktív 19A szerotípusra 48,8%-os immunválaszt indukál (95% CI: 42,9; 54,7) azon oltottakban, akiknél ≥ 8 OPA-titer alakult ki egy hónappal az emlékeztető oltást követően.

A második életévben beadott negyedik (emlékeztető) adag ELISA-val és OPA-val mérve anamnesztikus antitestválaszt váltott ki a vakcina szerotípusaira, valamint a keresztreaktív 19A szerotípusra, amely igazolja a három dózisos alapimmunizálást követően az immunmemória kialakulását.

További immunogenitási adatok

6 hetes–6 hónapos korú csecsemők:

Három adagos alapimmunizálási séma

Klinikai vizsgálatokban a Synflorix immunogenitását 3 adagból álló alapimmunizációs sorozat alkalmazását követően értékelték (6941 alany), különböző sémák alkalmazása esetén (beleértve a 6-10-14 hetes, 2-3-4; 3-4-5 vagy 2-4-6 hónapos sémát is) és a negyedik (emlékeztető) adag beadását követően (5645 alany), melyet legalább 6 hónappal az utolsó alapimmunizálási adag beadását követően, 9 hónapos kortól adtak be. Általánosságban elmondható, hogy összevethető immunválaszokat figyeltek meg a különböző oltási sémák alkalmazása esetén, bár valamivel nagyobb immunválaszt észleltek a 2-4-6 hónapos oltási sorozat esetében.

2 adagos alapimmunizálási séma

Klinikai vizsgálatokban a Synflorix immunogenitását 2 adagból álló alapimmunizálási sorozat alkalmazását követően értékelték (470 alany), különböző sémák alkalmazása esetén (beleértve a 6-14 hetes, 2-4 vagy 3-5 hónapos sémát is), és a harmadik (emlékeztető) adag beadását követően (470 alany), melyet legalább 6 hónappal az utolsó alapimmunizálási adag beadását követően, 9 hónapos kortól adtak be.

Egy klinikai vizsgálat négy európai országban értékelte a Synflorix immunogenitását 2 adagos, valamint 3 adagos alapimmunizálásban részt vett egyénekénél. Bár nem volt jelentős különbség a $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ -es ELISA-val meghatározott antitest koncentrációjú alanyok százalékos arányát illetően, a 6B és 23F szerotípus esetében százalékos arányuk alacsonyabb volt, mint a többi vakcina szerotípus esetén (7. táblázat és 8. táblázat). A 6B, 18C és 23F szerotípusok esetében a 2 adaggal alapimmunizált alanyoknál a ≥ 8 OPA-titerttel rendelkezők százalékos aránya alacsonyabb volt a 3 adaggal alapimmunizált alanyokéhoz képest (a megadott sorrendben 74,4%, 82,8% és 86,3% a 2 adagos alapimmunizálás, illetve 88,9%, 96,2% és 97,7% a 3 adagos alapimmunizálás esetén). Általában az immunválasz perzisztenciája a 11 hónapos életkorban beadott emlékeztető oltásig alacsonyabb volt a 2 adaggal alapimmunizált alanyoknál. Mindkét séma esetében az emlékeztető oltásra adott, alapimmunitás jelző immunválaszt figyeltek meg minden vakcina szerotípusnál (7. táblázat és 8. táblázat). Az emlékeztető oltást követően a ≥ 8 OPA-titerttel rendelkezők alacsonyabb százalékos arányát figyelték meg a 2 adagos oltási sémában az 5. szerotípus (87,2% versus 97,5% a 3 adagos

sémával alapimmunizált alanyoknál) és a 6B szerotípus (81,1% versus 90,3%) esetében. A többi válaszreakció hasonló volt.

7. táblázat: A két adaggal alapimmunizált, $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ ellenanyag koncentrációjú alanyok százalékos aránya egy hónappal az alapimmunizálás, illetve egy hónappal az emlékeztető oltás után

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

8. táblázat: A három adaggal alapimmunizált, $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ ellenanyag koncentrációjú alanyok százalékos aránya egy hónappal az alapimmunizálás, illetve egy hónappal az emlékeztető oltás után

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

A keresztreaktív 19A szerotípusra az alapoltás és az emlékeztető oltás után is hasonló ELISA antitest GMC-eket figyeltek meg a 2 adagos séma [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,12; 0,17) és 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,58; 0,92)] és a 3 adagos séma [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,16; 0,24) és 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 0,69; 1,11)] esetében. A ≥ 8 OPA titerű alanyok aránya, és a megfigyelt GMT-k az alapoltás és az emlékeztető oltás után alacsonyabbak voltak a 2 adagos séma esetében, mint a 3 adagos séma esetében. Mindkét séma esetében az emlékeztető oltásra adott, alapimmunitás jelző immunválaszt figyeltek meg.

A 2 adagos alapimmunizálási séma, illetve az emlékeztető oltást követően megfigyelt alacsonyabb immunválaszok klinikai következményei nem ismertek.

Egy Dél-Afrikában végzett klinikai vizsgálat a Synflorix immunogenitását a 3 adagos (6-10-14 hetes korban) vagy a 2 adagos (6-14 hetes korban) alapimmunizálást követően értékelte, melyet 9-10 hónapos korban emlékeztető oltás követett. Az alapimmunizálást követően azoknak az alanyoknak a százalékos aránya, akik a vakcina szerotípusokra elérték az antitest küszöbértéket, és az OPA titerük ≥ 8 volt, hasonló volt a 2 adagot, valamint a 3 adagot követően, kivéve az alacsonyabb OPA százalékot a 14-es szerotípusra. Az antitest GMC- és OPA GMT-értékek alacsonyabbak voltak a 2 adagot követően a legtöbb vakcina szerotípusra.

A keresztreaktív 19A szerotípusra az alapimmunizálást követően mindkét csoportban hasonló volt azoknak az alanyoknak a százalékos aránya, akik elérték az antitest küszöbértéket, és az OPA titerük ≥ 8 volt, valamint hasonló antitest GMC- és OPA GMT-értékeket figyeltek meg.

Összességében, az immunválasz emlékeztető oltás előtti perzisztenciája a legtöbb vakcina szerotípusra alacsonyabb volt a 2 adagos alapimmunizálást követően, mint a 3 adagos alapimmunizálás mellett, és hasonló volt a 19A szerotípusra.

9-10 hónapos korban beadott emlékeztető oltás

A Dél-Afrikában végzett vizsgálatban a 9-10 hónapos korban beadott emlékeztető oltás az antitest GMC- és OPA GMT-értékek jelentős emelkedését idézte elő minden vakcina szerotípusra, valamint a 19A szerotípusra is mind a 2, mind a 3 adagos alapimmunizálásban részesült csoportnál, mely alapimmunitás jelenlétét jelzi.

9-12 hónapos korban beadott emlékeztető oltás, összevetve a 15-18 hónapos korban beadott emlékeztető oltással

Egy Indiában végzett klinikai vizsgálatban, melyben a 6, 10 és 14 hetes korban beadott alapimmunizálást követően 9-12, valamint 15-18 hónapos korban beadott emlékeztető oltást értékelték, a felsorolás sorrendjében 66, illetve 71 gyermeknél, nem találtak különbséget a csoportok között az antitest GMC-értékek tekintetében. A 15-18 hónapos korban emlékeztető oltásban részesített csoportban a legtöbb vakcina szerotípus és a 19A szerotípus magasabb OPA GMT-értékét figyelték meg. Ennek a megfigyelésnek a klinikai relevanciája azonban nem ismert.

Immunmemória

A 2 adagos és a 3 adagos alapoltási sort értékelő európai vizsgálat követéses szakaszában kimutatták az antitestek perzisztenciáját 36–46 hónapos életkorban olyan alanyoknál, akik a 2 adagos alapimmunizálási sémát követően emlékeztető oltásban részesültek. Az alanyok legalább 83,7%-a maradt szeropozitív a vakcinában lévő szerotípusokra és a keresztreaktív 19A szerotípusra. Azoknak az alanyoknak, akik 3 adagos alapimmunizálást követően részesültek emlékeztető oltásban, legalább 96,6%-uk maradt szeropozitív a vakcinában lévő szerotípusokra és 86,4%-uk a 19A szerotípusra. A Synflorix negyedik életévben provokáló dózisként beadott egyszeri adagja után az ELISA ellenanyag GMC-k és OPA GMT-k pre- és posztvakcinációs értékeiben megfigyelt növekedési arány hasonló volt a 2 adagos és a 3 adagos alapimmunizálási séma szerint oltott alanyok esetében. Ezek az adatok a vakcinában lévő minden szerotípusra és a keresztreaktív 19A szerotípusra immunmemóriát jeleznek az alapimmunizált személyeknél.

7 hónapos vagy annál idősebb, nem oltott csecsemők és gyermekek:

A Synflorix által kiváltott immunválaszokat három klinikai vizsgálatban értékelték korábban nem immunizált idősebb gyermekeken.

Az első klinikai vizsgálat 7-11 hónapos, 12-23 hónapos és 2–5 éves kor közötti gyermekek immunválaszát értékelte a vakcinában lévő szerotípusokra és a keresztreaktív 19A szerotípusra:

- A 7-11 hónapos gyermekek 2 adagos alapimmunizálást kaptak, amit a második életévben egy emlékeztető oltás követett. Az emlékeztető adag után ebben a korcsoportban tapasztalt immunválasz hasonló volt a 6 hónaposnál fiatalabb, 3 adagból álló alapimmunizálási sort kapott csecsemők emlékeztető oltása után mért értékekhez.
- A 12-23 hónapos gyermekekben a két adag beadását követően kialakult immunválasz hasonló volt a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknek adott három adag után létrejött immunválaszhoz, kivéve a 18C és a 19F vakcina szerotípust, valamint a 19A szerotípust, amelyek esetén a válasz magasabb volt a 12-23 hónapos gyermekekben.
- Azon 2–5 éves kor közötti gyermekek, akik 1 adagot kaptak, az ELISA ellenanyag GMC-k a 6 vakcina szerotípus, valamint a 19A szerotípus esetében hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknek a 3 adagos oltási séma beadását

követően értek el, míg alacsonyabbak voltak 4 vakcina szerotípus esetében (1, 5, 14 és 23F szerotípus). Az OPA GMT-k, az 5-ös szerotípus kivételével, hasonlóak vagy magasabbak voltak az egyszeri adagolást követően, mint a 3 részoltásból álló alapimmunizálás esetében, a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél.

A második klinikai vizsgálatban a 12-20 hónapos korban beadott két felzárkóztató oltás után 4 hónappal beadott egyetlen adag az ELISA GMC- és OPA GMT-értékek jelentős emelkedését eredményezte (összehasonlítva az utolsó adag előtti és utáni válaszokat), ami azt mutatja, hogy a két felzárkóztató adag megfelelő immunmemóriát váltott ki.

A harmadik klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy 2 adag 2 hónapos időközzel történő beadása 36-46 hónapos életkortól kezdve, minden vakcina szerotípus és a keresztreaktív 19A szerotípus esetében magasabb ELISA ellenanyag GMC-eket és OPA GMT-eket eredményezett annál, amelyeket egy hónappal a 3 oltásos alapimmunizálást követően mértek. Az összes vakcina szerotípus esetében a $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ -es ELISA ellenanyag koncentrációval, illetve ≥ 8 OPA-titerrel rendelkezők aránya hasonló vagy nagyobb volt a korábban nem immunizált gyermekek csoportjában, mint a 3 adaggal alapimmunizált csecsemőknél.

A csecsemőknek adott alapimmunizálási sorozatok és emlékeztető oltás után, valamint az idősebb gyermekeknek adott 2 adagból álló alapimmunizálás után nem vizsgálták az antitestek hosszútávú fennmaradását.

Egy klinikai vizsgálatban igazolták, hogy a Synflorix biztonságosan adható emlékeztető oltásként a második életév során azoknak a gyermekeknek, akik alapimmunizálását három adag 7-valens Prevenar-ral végezték. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a 7 közös szerotípus ellen kialakult immunválasz az emlékeztető oltás után hasonló volt. Ugyanakkor, ezek a gyermekek a 7-valens Prevenar-ral történő alapimmunizáláskor nem részesültek alapimmunizálásban a Synflorix-ban járulékosan megtalálható szerotípusokkal (1, 5, 7F) szemben. Ezért e három típus által okozott invazív pneumococcus megbetegedésekkel és otitis mediával szemben kialakult védelem mértékét és időtartamát ebben a korcsoportban egy adag Synflorix beadását követően nem lehet megjósolni.

Immunogenitási adatok koraszülötteknél

A Synflorix immunogenitását sokkal a terminus előtt (27–30 hetes gesztációs idővel) született ($n = 42$), koraszülött (31–36 hetes gesztációs idő) ($n = 82$) és időre született (>36 hónapos gesztációs idő) ($n = 132$) csecsemők körében értékelték egy 3 adagos alapimmunizálási séma 2, 4 és 6 hónapos életkorban történt alkalmazását követően. Egy negyedik (emlékeztető) oltás beadását követően az immunogenitást 15–18 hónapos életkorban értékelték 44 sokkal a terminus előtt született, 69 koraszülött és 127 időre született csecsemőnél.

Egy hónappal az alapimmunizálást (vagyis a harmadik adag beadását) követően a vakcinában lévő összes szerotípusra az alanyok legalább 92,7%-ánál alakult ki $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ ELISA ellenanyag koncentráció és legalább 81,7%-ánál ≥ 8 OPA-titer, kivéve az 1. szerotípust (legalább 58,8% ≥ 8 OPA-titerű alany). Hasonló ellenanyag GMC- és OPA GMT-értékeket figyeltek meg minden csecsemőnél, kivéve a 4, 5, 9V és a keresztreaktív 19A szerotípus esetében a jelentős mértékben idő előtt születetteknél, valamint a 9V szerotípus esetében a koraszülötteknél észlelt alacsonyabb ellenanyag GMC-értékeket, továbbá az 5. szerotípus esetében a jelentős mértékben idő előtt születetteknél észlelt alacsonyabb OPA GMT-értékeket. E különbségek klinikai jelentősége nem ismeretes.

Egy hónappal az emlékeztető oltás beadását követően az ELISA ellenanyag GMC- és OPA GMT-értékek emelkedését észlelték mindegyik szerotípusnál, valamint a keresztreaktív 19A szerotípusnál, amely immunmemóriára utal. Hasonló ellenanyag GMC- és OPA GMT-értékeket figyeltek meg minden csecsemőnél, kivéve az alacsonyabb OPA GMT-értékeket az 5. szerotípus esetén, a jelentős mértékben idő előtt születetteknél. Összességében a vakcinában lévő mindegyik szerotípus esetében az alanyok legalább 97,6%-ánál alakult ki $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ -es ELISA ellenanyag koncentráció és legalább 91%-ánál ≥ 8 OPA-titer.

Immunogenitás speciális betegcsoportban

HIV-pozitív anyától (HIV+/-) született HIV-pozitív (HIV+/+) és HIV-negatív csecsemők

Egy Dél-Afrikában végzett klinikai vizsgálatban a 3 adagos alapimmunizálási sorozatként (6, 10 és 14 hetes életkorban) beadott Synflorix immunogenitását vizsgálták, melyet egy emlékeztető oltás követett (9-10 hónapos életkorban) 70 HIV-pozitív anyától született HIV-pozitív (HIV+/+), 91 HIV-pozitív anyától született HIV-negatív csecsemőnél (HIV+/-) és 93 HIV-negatív anyától született HIV-negatív csecsemőnél (HIV-/-). Csak a HIV+/+, a WHO besorolás alapján 1-es szakaszú (tünetmentes), vagy 2-es szakaszú (enyhe tünetekkel bíró) csecsemők vehettek részt a vizsgálatban.

A legtöbb vakcina szerotípus esetében a csoportok összehasonlítása nem mutatott különbséget az alapimmunizálás utáni immunválaszban a HIV+/+ és a HIV-/- csoportok, vagy a HIV+/- és a HIV-/- csoportok között azon tendencia kivételével, hogy a HIV+/+ csoportban a ≥ 8 OPA titert az alanyok kisebb százaléka éri el, valamint az OPA GMT-értékek alacsonyabbak. Az alapimmunizálás utáni alacsonyabb OPA válasznak a klinikai relevanciája nem ismert. A keresztreaktív 19A szerotípus tekintetében az eredmények nem mutattak semmilyen különbséget az ELISA antitest GMC- és OPA GMT-értékekben a csoportok között.

A Synflorix emlékeztető oltása HIV+/+ és HIV+/- csecsemőknél minden vakcina szerotípus és a 19A szerotípus ELISA antitest GMC- és OPA GMT-értékének jelentős emelkedését eredményezte, ami alapimmunitás kialakulását jelzi. A legtöbb vakcina szerotípusra, valamint a 19A szerotípusra az emlékeztető oltás után a csoportok közötti összehasonlítás nem mutatott semmilyen különbséget az ELISA antitest GMC- és OPA GMT-értékekben a HIV+/+ és a HIV-/- csoportok, valamint a HIV+/- és a HIV-/- csoportok között.

A D fehérjével kapcsolatos eredmények összevethető alapimmunizálás és emlékeztető oltás utáni immunválaszt jelezték a csoportok között.

Minden egyes csoportban, az immunválasz perzisztenciáját figyelték meg a 24-27 hónapos életkorban, azaz az emlékeztető oltás utáni 15. hónapig.

Sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek

Egy Burkina Faso-ban végzett klinikai vizsgálatban 146, SCD-ben (haemoglobin SS betegségben, haemoglobin SC betegségben vagy β -thalassemiában) szenvedő gyermeknek beadott Synflorix immunogenitását vizsgálták, melyet összehasonlítottak 143, összevethető korú, SCD-ben nem szenvedő gyermek adataival. Az SCD-ben szenvedő gyermekek közül 48, <6 hónapos gyermek 8, 12 és 16 hetes életkorban kapta meg az alapimmunizálást, melyet 9-10 hónapos életkorban emlékeztető oltás követett, 50, 7-11 hónapos és 48, 12-23 hónapos gyermek korának megfelelően kezdte el a felzárkóztató oltást. Úgy tűnik, hogy a Synflorix-ra adott immunválaszt nem befolyásolta az SCD egyik vakcina szerotípus, a 19A szerotípus, valamint a D fehérje esetében sem.

Lienalis dysfunctióban szenvedő gyermekek

A Synflorix immunogenitását és biztonságosságát egy korlátozott számú, már alapimmunizált vagy még nem alapimmunizált, veleszületett vagy szerzett aspleniában, lienalis dysfunctióban vagy komplement-rendszer működési zavarban szenvedő betegnél értékelték: 6, 2-5 éves és 40, 6-17 éves betegnél (a Synflorix legfeljebb 5 éves életkorig javallott). A Synflorix immunogénnek bizonyult, és ebben a vizsgálatban nem figyeltek meg új biztonsági aggályokat.

2-fenoxietanol tartósítószer (2-PE) tartalmazó Synflorix immunogenitása

A 2-PE tartósítószer tartalmazó Synflorix immunogenitását (4 adagos tartályban kerül forgalomba) 6, 10 és 18 hetes korban oltott egészséges csecsemőknél értékelték, és összevetették azokkal, akik hozzáadott tartósítószer nélküli Synflorix-ot kaptak (csoportonként 160 alany részvételével).

Az immunválaszt egyenértékűségi (non-inferioritási) kritériumok alapján hasonlították össze, mely során az antitest GMC arányokat (GMC azon alanyok csoportjából, akik 2-PE mentes Synflorix-ot kapnak, összehasonlítva azon alanyok csoportjából származó GMC-vel, akik 2-PE-t tartalmazó Synflorix-ot kapnak) hasonlították össze, mind a 10 vakcina szerotípusra, valamint a keresztreaktív 19A szerotípusra.

Az egyenértékűséget (non-inferioritást) bizonyították, mivel az antitest GMC arányok 2 oldali 95%-os CI felső határa 2 alatt volt mind a 10 vakcina szerotípus, valamint a 19A szerotípus esetében. Ezen felül, az OPA GMT-k azonos tartományba estek mind a két csoportnál.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Synflorix-ra reprezentatív 11-valens vakcina formulával végzett hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

1 adagos és 2 adagos tartályok

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

4 adagos tartály

Nátrium-klorid
2-fenoxietanol
Injekcióhoz való víz

Adszorbensek, lásd 2. pont.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

1 adagos és 2 adagos tartályok
4 év

4 adagos tartály
3 év

A többadagos injekciós üveg első felbontása után:

2 adagos injekciós üveg

A 2 adagos injekciós üveg első felbontása után azonnali felhasználás javasolt. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a vakcinát hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) kell tárolni. Amennyiben 6 órán belül nem kerül felhasználásra, meg kell semmisíteni.

22 Nov 2018

4 adagos injekciós üveg

A 4 adagos injekciós üveg első felbontása után a vakcina legfeljebb 28 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C). Amennyiben 28 napon belül nem kerül felhasználásra, meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gyógyszer első felbontását követő tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött fecskendő

0,5 ml, 1 adag szuszpenzió előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi), tüllel vagy tű nélkül, 1×, 10× vagy 50× csomagolásban.

Injekciós üveg

0,5 ml, 1 adag szuszpenzió injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi), 1×, 10× vagy 100× csomagolásban.

Többadagos injekciós üveg

1 ml, 2 adag szuszpenzió injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi). 100× csomagolásban.

2 ml, 4 adag szuszpenzió injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (butil gumi). 10× vagy 100× csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előretöltött fecskendő

Az előretöltött fecskendő tárolása során esetenként finom fehér üledék és áttetsző, színtelen felülúszó figyelhető meg. Ez nem a károsodásra utaló jel.

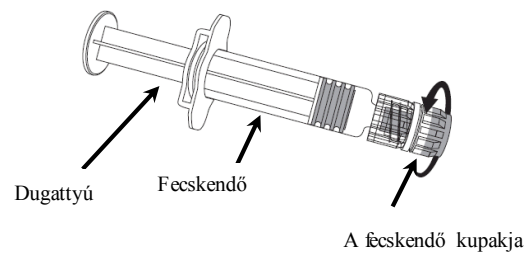
Beadás előtt az előretöltött fecskendő tartalmát szabad szemmel meg kell vizsgálni felrázás előtt és után is, hogy nem láthatók-e a készítményben idegen részecskék/rendellenes fizikai elváltozások. Ha bármelyik előfordul, a vakcinát meg kell semmisíteni.

Felhasználás előtt meg kell várni, hogy a vakcina szobahőmérsékletűre melegedjen fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

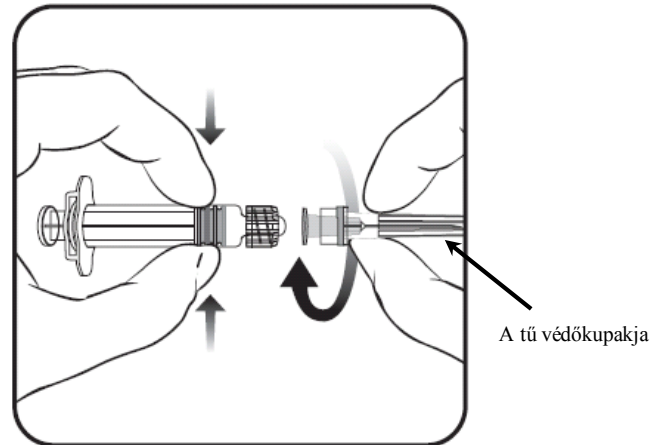
Beadási útmutató a vakcinához

1. A **fecskendő**t (ne a dugattyút) egyik kezével tartva az óramutató járásával ellentétes irányban csavarja le a fecskendő kupakját.



2. A tű fecskendőhöz való erősítése céljából az óramutató járásával egyező irányban csavarja rá a tűt a fecskendőre, amíg úgy érzi, hogy már nem csavarható tovább.

3. Távolítsa el a tű védőkupakját, amely időnként kicsit szorulhat.



Injekciós üveg

Az injekciós üveg tárolása során esetenként finom fehér üledék és áttetsző, szintelen felülúszó figyelhető meg. Ez nem a károsodásra utaló jel.

Beadás előtt az injekciós üveg tartalmát szabad szemmel meg kell vizsgálni felrázás előtt és után is, hogy nem láthatók-e a készítményben idegen részecskék/rendellenes fizikai elváltozások. Ha bármelyik előfordul, a vakcinát meg kell semmisíteni.

Felhasználás előtt meg kell várni, hogy a vakcina szobahőmérsékletűre melegedjen fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

Többadagos injekciós üveg

Az injekciós üveg tárolása során esetenként finom fehér üledék és áttetsző, szintelen felülúszó figyelhető meg. Ez nem a károsodásra utaló jel.

Beadás előtt az injekciós üveg tartalmát szabad szemmel meg kell vizsgálni felrázás előtt és után is, hogy nem láthatók-e a készítményben idegen részecskék/rendellenes fizikai elváltozások. Ha bármelyik előfordul, a vakcinát meg kell semmisíteni.

Felhasználás előtt meg kell várni, hogy a vakcina szobahőmérsékletűre melegedjen fel.

Beadás előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni.

Többadagos injekciós üveg használatakor a tartalma befertőződésének elkerülése érdekében minden 0,5 ml-es adagot steril tűvel és fecskendővel kell kivenni.

22 Nov 2018

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Előretöltött fecskendő

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

Injekciós üveg

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

Többadagos injekciós üveg

2 adagos injekciós üveg

EU/1/09/508/009

4 adagos injekciós üveg

EU/1/09/508/012

EU/1/09/508/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. március 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

22/11/2018

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.