

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS SYNFLORIX™

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>

<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

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă a sugariilor și copiilor cu vârste cuprinse între 6 săptămâni până la 2 ani împotriva bolilor invazive și a otitei acute medii cauzate de *Streptococcus pneumoniae* serotipurile 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F (inclusiv septicemie, meningită, pneumonie, bacteriemie, otită medie acută) și împotriva otitei medii acute cauzate de *Haemophilus influenzae* non-tipabil.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Sugari cu vârste cuprinse între 6 săptămâni - 6 luni*

Schema de imunizare primară constă din 3 doze de 0,5 ml cu un interval de cel puțin 1 lună între vaccinări. Se recomandă administrarea dozei de rapel la un interval de cel puțin 6 luni după administrarea ultimei doze din schema de vaccinare primară, care se va administra preferabil la vârsta de 12 – 15 luni a copilului.

*Sugari mari și copii nevaccinați anterior*

*Sugarii cu vârste cuprinse între 7 - 11 luni:* schema de vaccinare constă din două doze a câte 0,5 ml cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. A treia doză se recomandă de administrat în al doilea an de viață cu un interval de cel puțin 2 luni.

*Copiii cu vârste cuprinse între 12 - 23 luni:* schemele de vaccinare constau în două doze a câte 0,5 ml cu un interval de cel puțin 2 luni între doze. Nu a fost stabilită necesitatea unei doze de rapel după această schemă de imunizare.

Imunizarea cu Synflorix trebuie efectuată în funcție de recomandările oficiale.

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

#### *Mod de administrare*

Vaccinul trebuie administrat intramuscular. 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 excipienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale**

Ca în cazul utilizării tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna la îndemână tratament medical adecvat și supraveghere în cazul rar de apariție a reacțiilor anafilactice după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea de Synflorix va fi amânată la subiecții cu stări febrile acute severe. Totuși, prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

Synflorix nu trebuie în nici un caz administrat intradermic sau intravascular.

Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea subcutanată a Synflorix.

Ca și alte vaccinuri administrate intramuscular, Synflorix trebuie administrat cu precauție la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice alte tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți poate apare hemoragie după administrarea intramusculară.

Synflorix nu oferă protecție împotriva serotipurilor pneumococice care nu sunt conținute în vaccin. Deși după vaccinare apare răspunsul imun față de toxoidul difteric, tetanic și proteina D (proteina D se păstrează în toate tulpinile de *Haemophilus influenzae*), imunizarea cu Synflorix nu substituie imunizarea de rutină cu vaccin difteric-tetanic sau vaccin cu *Haemophilus influenzae* tip b. Trebuie, de asemenea, urmate recomandările oficiale de imunizare împotriva difteriei, tetanosului și *Haemophilus influenzae* tip b.

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți pacienții vaccinați.

Nu sunt disponibile date privind siguranța și imunogenitatea la copiii cu risc crescut de infecții pneumococice (siclemie, disfuncție splenică congenitală sau dobândită, infecție cu HIV, malignitate, sindrom nefrotic).

Copiii cu răspuns imun afectat, fie datorită utilizării terapiei imunosupresive, a unui defect genetic, a infecției cu HIV sau altor cauze, pot avea un răspuns în anticorpi mai redus după vaccinare.

Pentru copiii cu risc crescut de infecții pneumococice (siclemie, disfuncție splenică congenitală sau dobândită, asplenie, infecție cu HIV, maladii cronice, pacienți imunocompromiși):

- schemele de vaccinare cu Synflorix corespunzătoare vârstei trebuie stabilite la vârsta sub 2 ani.
- un vaccin polizaharidic pneumococic cu 23 valențe trebuie administrat la vârsta  $\geq 2$  ani.

Administrarea profilactică de antipiretice înainte sau imediat după administrarea vaccinurilor poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor febrile post-vaccinale. Cu toate acestea, datele sugerează că utilizarea profilactică a paracetamolului poate reduce răspunsul imunitar la Synflorix. Relevanța clinică a acestei observații, cât și impactul altor antipiretice decât paracetamolul asupra răspunsului imunitar la Synflorix rămân necunoscute.

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni**

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 complet celular (DTPc), vaccinul rujeolă-oreion-rubeolă (ROR), vaccinul varicelei, vaccinul conjugat meningococic al serogrupului C (conjugatele CRM<sub>197</sub> și 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 afectate 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%). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. Nu a fost observată o interferență negativă cu vaccinurile conjugate meningococice indiferent de proteina transportor (conjugatele CRM<sub>197</sub> și TT). A fost observată creșterea răspunsului anticorpilor la toxoidul difteric și toxoidul tetanic.

Ca și în cazul altor vaccinuri, este posibil ca, la pacienții care primesc tratament imunosupresiv, să nu se obțină un răspuns adecvat.

#### **4.6 Sarcină și alăptare**

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 reproducerii la animale.

#### **4.7. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

#### **4.8 Reacții adverse**

Studiile clinice au implicat administrarea a peste 12800 doze de Synflorix ca vaccinare primară la aproximativ 4500 copii sănătoși. La peste 3800 copii s-a administrat o doză de rapel de Synflorix în cel de al doilea an de viață. În toate studiile, Synflorix a fost administrat concomitent cu vaccinurile recomandate pentru copii.

Nu a fost observată o creștere a incidenței sau a severității reacțiilor adverse în cazul dozelor ulterioare ale seriilor primare de vaccinare.

A fost raportată o creștere a reatogenității după vaccinarea de rapel, comparativ cu dozele din cura primară cu Synflorix.

Reatogenitatea a fost mai mare la copiii cărora li s-a administrat concomitent vaccin pertussis celular complet.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent după vaccinarea primară au fost hiperemia la nivelul locului de injectare și iritabilitatea, care au apărut la 38,3%, respectiv 52,3% din toate dozele. În urma vaccinării de rapel, aceste reacții adverse au apărut la 52,6%, respectiv 55,4%. Majoritatea acestor reacții au fost ușoare până la moderate ca severitate și nu au durat mult în timp.

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de vaccinare au fost clasificate în funcție de frecvență.

Frecvențele au fost raportate astfel:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Ocazionale ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

*Dereglări ale sistemului imun:*

Rare: reacții alergice (dermatită alergică, dermatită atopică, eczemă).

*Dereglări de metabolism și nutriție:*

Foarte frecvente: inapetență.

*Dereglări psihice:*

Foarte frecvente: plâns anormal.

*Dereglări ale sistemului nervos:*

Foarte frecvente: somnolență.

Rare: convulsii febrile și non-febrile.

*Dereglări respiratorii, toracice și mediastinale:*

Ocazionale: apnee la nou-născuții foarte prematuri ( $\leq 28$  săptămâni de gestație).

*Dereglări gastro-intestinale:*

Ocazionale: vomă, diaree.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Rare: erupții cutanate, urticarie.

*Dereglări generale și la nivelul locului de administrare:*

Foarte frecvente: durere, eritem, edem la locul injectării; febră (rectal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).

Frecvente: indurație la locul de administrare, febră (rectal  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ).

Ocazionale: hematomă la locul de administrare, hemoragie și noduli, febră (rectal  $> 40^{\circ}\text{C}$ )\*.

\* - raportate după administrarea dozei de rapel.

#### **4.9 Supradozaj**

Nu este cazul.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri pneumococice, codul ATC: J07AL52

1. Boala pneumococică invazivă (care include sepsisul, meningita, pneumonia bacteriemică, bacteriemia)

Așa cum recomandă OMS, evaluarea eficacității potențiale asupra bolii pneumococice invazive (BPI) se bazează pe compararea răspunsurilor imunitare obținute în cazul celor șapte serotipuri comune pentru Synflorix și un alt vaccin pneumococic conjugat, pentru care eficacitatea protectoare a fost evaluată în prealabil (adică, Prevenar septavalent). Au fost, de asemenea, măsurate răspunsurile imunitare obținute la cele trei serotipuri care există în plus în Synflorix.

Într-un studiu clinic comparativ direct cu Prevenar septavalent, non-inferioritatea răspunsului imunitar la Synflorix, așa cum este măsurată prin testul ELISA, a fost demonstrată pentru toate serotipurile, cu excepția 6B și 23F (limita superioară a  $\hat{I}$  95% în jurul diferenței dintre grupuri  $> 10\%$ ) (Tabelul 1). 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 cea de a treia doză de Synflorix în comparație cu 70,9%, respectiv 94,1%, după trei doze de Prevenar septavalent. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor diferențe.

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

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.

În cazul serotipurilor 1, 5 și 7F, procentul copiilor vaccinați cu Synflorix care au atins un titru OPA  $\geq 8$  a fost 65,7%, 90,9%, respectiv 99,6% după vaccinarea primară și 91,0%, 96,3%, respectiv 100% după 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 cele 10 serotipuri incluse în vaccin, demonstrând inducerea memoriei imunitare după seria de trei doze corespunzătoare vaccinării primare.

2. Otita Medie Acută (OMA)

Într-un studiu extins randomizat dublu-orb privind eficacitatea în otita medie pneumococică (POET) efectuat în Republica Cehă și Slovacia, la 4968 copii s-a administrat un vaccin investigațional 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 datorat serotipurilor pneumococice relaționate cu vaccinul a fost de 52,6% (ÎI 95%: 35,0; 65,5). Eficacitatea specifică serotipurilor în primul episod OMA a fost demonstrată pentru serotipurile 6B (86,5%, ÎI 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, ÎI 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, ÎI 95%: 6,3; 65,4) și 23F (70,8%, ÎI 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%, (ÎI 95%: 36,8; 62,9). În acest studiu, nu a fost observată o creștere a incidenței OMA datorită altor patogeni bacterieni sau a serotipurilor non-vaccinale. Eficacitatea estimată a vaccinului asupra oricăror episoade clinice de otită medie indiferent de etiologie a fost de 33,6% (ÎI 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.

### 3. Date suplimentare de imunogenitate

Într-un total de opt studii conduse în diferite țări din Europa, în Chile și Filipine s-a evaluat imunogenitatea Synflorix după o serie primară de vaccinare cu 3 doze (N=3089), conform unor scheme de vaccinare diferite (6-10-14 săptămâni, 2-3-4, 3-4-5 sau 2-4-6 luni). În șase studii clinice la 1976 subiecți a fost administrată a patra doză (rapel).

Într-un studiu clinic în care sugarii au fost vaccinați la 6, 10, 14 săptămâni procentul copiilor vaccinați cu Synflorix care au atins valoarea de anticorpi  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  și OPA  $\geq 8$  este în aceleași limite ca și în cazul sugarilor vaccinați cu Prevenar pentru fiecare dintre cele șapte serotipuri comune. Diferența observată la procentul subiecților cu OPA  $\geq 8$  a fost sub 5 % pentru toate serotipurile, cu excepția 19F (procentul a fost mai înalt în grupul vaccinat cu Synflorix).

În plus față de schema primară de vaccinare cu 3 doze, imunogenitatea Synflorix a fost evaluată într-o schemă de vaccinare primară cu 2 doze la subiecți cu vârste sub 6 luni. Deși nu a existat un impact semnificativ asupra subiecților care prezentau o concentrație a anticorpilor  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), a fost observat un procent mai mic al subiecților cu titru OPA  $\geq 8$  pentru unele serotipuri la subiecții care urmaseră schema de vaccinare primară cu 2 doze, comparativ cu subiecții care urmaseră schema de vaccinare primară cu 3 doze. În ambele scheme a fost observat un răspuns la rapel care indică o imunizare primară, deși a existat în continuare un procent mai mic al subiecților cu titru OPA  $\geq 8$  în cadrul schemei cu 2 doze pentru unele serotipuri. Nu se cunosc consecințele clinice ale răspunsurilor imunitare mai mici post-vaccinare primară și post-rapel observate după administrarea schemei de vaccinare primară cu două doze. Se recomandă o schemă de vaccinare primară cu 3 doze pentru a se asigura o protecție optimă.

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-a administrat ca vaccinare primară 3 doze de Prevenar septavalent.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Evaluarea proprietăților farmacocinetice pentru vaccinuri nu este necesară.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Un studiu de toxicitate după doze repetate cu vaccin pneumococic conjugat pe iepuri nu a evidențiat efecte toxice semnificative locale sau sistemice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților:**

Clorură de sodiu  
Apă pentru injecții

## **6.2 Incompatibilități**

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

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **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.

Se recomandă ca vaccinul Synflorix să fie administrat imediat după ce a fost extras din frigider.

Însă, datele de stabilitate indică, că Synflorix rămâne stabil și poate fi administrat în cazul în care vaccinul a fost păstrat timp de 3 zile la temperaturi cuprinse între 8 – 25°C și până la 1 zi la temperaturi cuprinse între 25 - 37°C.

Aceste date experimentale indică următoarele informații despre stabilitatea vaccinului dar nu sunt recomandări pentru depozitare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip I) cu un capac de protecție (cauciuc butil) cu sau fără ace, în ambalaje din carton sigilate. Mărime de ambalaj cu câte 1 su 10 seringi.

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butil) în ambalaje din carton sigilate. Mărime de ambalaj cu 1, 10 sau 100 flacoane.

1,0 ml (2 doze) suspensie într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc butil) în ambalaje din carton sigilate. Mărime de ambalaj cu câte 100 flacoane.

## **6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manevrarea cu el.**

În timpul păstrării seringii/flaconului, poate fi observat un depozit alb, fin cu un supernatant incolor, limpede. Acest lucru nu constituie un semn de deteriorare.

Înainte de administrare, conținutul seringii sau flaconului trebuie examinat vizual atât înainte cât și după agitare, pentru a detecta prezența oricărei particule străine și/sau modificări de aspect.

Dacă se observă orice modificări ale aspectului sau sunt prezente particule străine, vaccinul trebuie aruncat.

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

Înainte de utilizare, vaccinul trebuie agitat bine.

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

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

**GlaxoSmithKline Biologicals S.A.**

89, Rue de l'Institut

1330- Rixensart, Belgia

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

Synflorix™ 1 doza 0,5 ml N1; N10; N100 - 14354

Synflorix™ 2 doze 1 ml N100 - 14355

Synflorix™ în seringă preumplută 1 doza 0,5 ml N1; N10 - 14356

## **9. DATA PRIMEI ÎNREGISTRĂRI SAU REÎNREGISTRĂRI**

18 august 2009.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI Iunie 2009.**