

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synflorix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo

<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da <i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile) proteina vettrice	9-16 microgrammi
<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice	5-10 microgrammi
<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice	3-6 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile).  
Il vaccino è una sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro gli specifici sierotipi dello pneumococco.

L'impiego di Synflorix deve seguire le raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto sulle patologie pneumococciche in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia nelle diverse aree geografiche.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per Synflorix, le modalità di immunizzazione devono basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

#### Bambini dalle 6 settimane ai 6 mesi di età

### *Serie Primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata per garantire una protezione ottimale è costituita da quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste in tre dosi con la prima dose somministrata generalmente al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata a partire da sei settimane di età. Si raccomanda una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente tra i 12 e i 15 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### *Serie Primaria a due dosi*

In alternativa, quando Synflorix viene somministrato nel contesto di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie composta da tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dall'età di 2 mesi, seguita da una seconda dose due mesi dopo. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafo 5.1).

### *Neonati prematuri nati entro 27-36 settimane di gestazione*

Nei neonati prematuri nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, la serie di immunizzazione raccomandata consiste in quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria neonatale consiste in tre dosi, con la prima dose somministrata al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Neonati e bambini di età superiore ai precedenti che non siano stati vaccinati prima:

- Neonati di età compresa tra i 7 e gli 11 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Si raccomanda una terza dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.
- Bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo questo programma di immunizzazione (vedere paragrafo 4.4).
- Bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Synflorix completino l'intero corso di vaccinazione con Synflorix.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Synflorix in bambini sopra i 5 anni di età non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia nei neonati, oppure il muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei bambini più grandi di età.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad una qualsiasi delle proteine vettrici.

Come per altri vaccini, la somministrazione di Synflorix deve essere rimandata nei soggetti con malattie febbrili acute gravi. Tuttavia la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far rinviare la vaccinazione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Synflorix non deve in alcuna circostanza essere somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Synflorix.

Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Synflorix deve essere usato con cautela negli individui con trombocitopenia o con disturbi della coagulazione in quanto, in questi soggetti, a seguito di somministrazione intramuscolare, possono verificarsi fenomeni emorragici.

Devono essere seguite anche le raccomandazioni ufficiali per le immunizzazioni contro difterite, tetano e *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Le prove disponibili non sono sufficienti a dimostrare che Synflorix fornisca protezione contro sierotipi pneumococcici non inclusi nel vaccino o contro l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile. Synflorix non fornisce protezione contro altri micro-organismi.

Come per qualsiasi vaccino, Synflorix può non proteggere tutti gli individui vaccinati contro la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite o l'otite media causate dai sierotipi contenuti nel vaccino. Ci si attende che la protezione contro l'otite media causata dai sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino e la protezione contro la polmonite siano sostanzialmente inferiori alla protezione contro la malattia invasiva. Dal momento che l'otite media e la polmonite sono causate da vari micro-organismi diversi dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* contenuti nel vaccino, ci si attende che la protezione globale contro queste malattie sia limitata (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici Synflorix ha evocato una risposta immunitaria verso tutti i dieci sierotipi inclusi nel vaccino, tuttavia l'ampiezza di tali risposte varia fra i diversi sierotipi. La risposta immunitaria funzionale ai sierotipi 1 e 5 è stata di entità inferiore alla risposta contro tutti gli altri sierotipi del vaccino. Non è noto se questa risposta immunitaria funzionale inferiore contro i sierotipi 1 e 5 si traduca in una minore efficacia protettiva contro la malattia invasiva, la polmonite o l'otite media causate da questi sierotipi (vedere paragrafo 5.1).

Synflorix è indicato per l'utilizzo nei bambini dalle 6 settimane fino ai 5 anni di età. I bambini devono ricevere il regime posologico di Synflorix appropriato per la loro età al momento di iniziare i cicli di vaccinazione (vedere paragrafo 4.2). Non sono ancora disponibili dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con età superiore ai 5 anni.

I bambini con una risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di una terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta alla vaccinazione.

Non sono ancora disponibili per Synflorix dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con aumentato rischio di infezioni pneumococciche (anemia a cellule falciformi, disfunzione splenica congenita e acquisita, pazienti infetti da HIV, tumore maligno, sindrome nefrosica). La vaccinazione in gruppi ad alto rischio deve essere considerata su base individuale (vedere paragrafo 4.2).

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini dai 12-23 mesi di età è comparabile alla risposta ottenuta dopo tre dosi nei neonati (vedere paragrafo 5.1). Non è stata valutata la risposta immunitaria alla dose di richiamo dopo due dosi in bambini di 12-23 mesi, ma potrebbe essere necessaria una dose di richiamo per assicurare una protezione individuale ottimale.

Tuttavia il ciclo a 2 dosi potrebbe non essere sufficiente per ottenere una protezione ottimale in bambini di 12-23 mesi con elevato rischio di malattia pneumococcica (quali bambini affetti da anemia falciforme, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche o che sono immunocompromessi). In questi bambini deve essere somministrato un vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente in età pari o superiore ai due anni, laddove raccomandato. L'intervallo tra la somministrazione del vaccino coniugato pneumococcico (Synflorix) e del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non ci sono dati disponibili ad indicare se la somministrazione del vaccino polisaccaridico pneumococcico ai bambini immunizzati con Synflorix come ciclo primario, possa determinare una iporesponsività a seguito della somministrazione di ulteriori dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico o coniugato.

Una somministrazione profilattica di antipiretici prima o immediatamente dopo la somministrazione di vaccini può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili successivi alla vaccinazione. Tuttavia i dati suggeriscono che l'uso del paracetamolo per la prevenzione della febbre potrebbe ridurre la risposta immunitaria a Synflorix. Rimane sconosciuta la rilevanza clinica di questa osservazione, così come l'impatto degli antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria a Synflorix.

L'utilizzo di medicinali di profilassi antipiretica è raccomandato:

- per tutti i bambini che hanno ricevuto Synflorix simultaneamente con vaccini contenenti pertosse a cellula intera a causa di più elevati tassi di reazioni febbrili (vedere paragrafo 4.8)
- per bambini con convulsioni o con una precedente storia di convulsioni febbrili

Il trattamento con antipiretici deve essere iniziato in accordo alle linee guida locali.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Uso con altri vaccini

Synflorix può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [incluso DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vaccino pertossico difterico-tetanico-acellulare (DTPa), vaccino per l'epatite B (HBV), vaccino polio inattivato (IPV), vaccino Haemophilus influenzae di tipo b (Hib), vaccino pertossico difterico-tetanico a cellula intera (DTPw), vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), vaccino per la varicella (V), vaccino meningococcico sierogruppo C coniugato (CRM<sub>197</sub> e coniugati TT), vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato), vaccino polio orale (OPV) e vaccino rotavirus orale. Vaccini iniettabili differenti devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza dei vaccini co-somministrati erano invariati, ad eccezione della risposta al poliovirus inattivato tipo 2, per il quale sono stati osservati negli studi clinici risultati non coerenti (intervallo della sieroprotezione dal 78% al 100%). Inoltre quando il vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato) veniva somministrato contemporaneamente con una dose di richiamo di Synflorix durante il secondo anno di vita in bambini sottoposti a vaccinazione primaria con 3 dosi di Synflorix, sono state osservate medie geometriche delle concentrazioni di anticorpi (GMC) e medie geometriche dei titoli del test di opsonofagocitosi (OPA GMT) inferiori per quanto concerne un sierotipo pneumococcico (18 C). Non si è osservato un impatto della co-somministrazione sugli altri nove sierotipi pneumococcici. Si è

osservato un aumento della risposta anticorpale agli antigeni Hib-TT coniugato, difterici e tetanici. La rilevanza clinica delle osservazioni sopra riportate non è nota.

#### Uso con medicinali immunosoppressivi sistemici

Come con altri vaccini, ci si può attendere che una risposta immunitaria adeguata possa non essere ottenuta in pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo.

#### Uso concomitante alla somministrazione profilattica di antipiretici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Synflorix non è indicato per l'utilizzo negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uomo durante la gravidanza o l'allattamento né studi di riproduzione animale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non rilevante.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

Gli studi clinici hanno documentato la somministrazione di 21.120 dosi di Synflorix come vaccinazione primaria in 7.166 bambini sani e 137 neonati prematuri. Inoltre, 5.848 bambini e 116 neonati prematuri hanno ricevuto un richiamo di Synflorix nel secondo anno di vita.

La sicurezza è stata inoltre valutata in 435 bambini dai 2 ai 5 anni di età non vaccinati precedentemente di cui 285 soggetti hanno ricevuto 2 dosi di Synflorix.

In tutti gli studi, Synflorix è stato somministrato contemporaneamente con i vaccini raccomandati nell'età infantile.

Nei neonati, le più comuni reazioni avverse osservate dopo la vaccinazione primaria erano dolore al sito di iniezione e irritabilità che si sono verificate rispettivamente dopo circa il 37,1% e il 50,8% di tutte le dosi somministrate.

Dopo la vaccinazione di richiamo le reazioni avverse più comuni erano ancora dolore al sito di iniezione ed irritabilità che si sono verificate in circa il 50,3% ed il 52,3% delle dosi, rispettivamente. La maggior parte di queste reazioni erano di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Non è stato notato un aumento nell'incidenza o nella gravità delle reazioni avverse con le dosi progressive nel ciclo di vaccinazione primaria.

La reattogenicità era simile nei neonati di età < ai 12 mesi e nei bambini di età > ai 12 mesi ad eccezione del dolore al sito di iniezione per il quale l'incidenza aumentava con l'aumentare dell'età: il dolore era riportato da più del 37% dei neonati di età < ai 12 mesi e da più del 60% dei bambini di età > ai 12 mesi.

A seguito della vaccinazione di richiamo i bambini di età superiore ai 12 mesi sperimentano con maggiore facilità reazioni al sito di iniezione come l'eruzione cutanea (non comune) ed il pianto anormale (non comune) rispetto ai tassi di incidenza di tali reazioni avverse osservati in bambini durante la serie primaria delle vaccinazioni con Synflorix.

La reattogenicità era più elevata nei bambini che hanno ricevuto in concomitanza vaccini pertossici a cellula intera. In uno studio clinico bambini hanno ricevuto Synflorix (N=603) o Prevenar 7-valente (N=203) in concomitanza con un vaccino contenente DTPw. Dopo il ciclo di vaccinazione primaria,

era stata riportata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  e  $> 39^{\circ}\text{C}$  rispettivamente nel 86,1% e 14,7% dei bambini che hanno ricevuto Synflorix e nel 82,9% e 11,6% dei bambini vaccinati con Prevenar 7-valente.

In studi clinici di confronto, l'incidenza degli eventi avversi locali e generali riportati entro 4 giorni dopo ogni dose vaccinale era all'interno dello stesso intervallo come dopo la vaccinazione con Prevenar 7-valente.

### ***Tabella delle reazioni avverse***

Le reazioni avverse (per tutti i gruppi di età) considerate come almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione, sono di seguito riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune:	( $\geq 1/10$ )
Comune:	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune:	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raro:	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Molto raro:	( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi Clinici</b>		
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni allergiche (quali dermatite allergica, dermatite atopica, eczema)
	Molto raro	Angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Raro	Pianto anormale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Raro	Convulsioni (incluse convulsioni febbrili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$ settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore, arrossamento, gonfiore al sito di iniezione, febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Comune	Reazioni al sito di iniezione come indurimento al sito di iniezione, febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come ematoma al sito di iniezione, emorragia e nodulo
<i>Reazioni avverse aggiuntive segnalate dopo la vaccinazione di richiamo successiva ad una serie di vaccinazione primaria e/o ad una vaccinazione di recupero:</i>		
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea (età da 2 a 5 anni)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea (età da 2 a 5 anni)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come prurito, febbre rettale $> 40^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni), febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni), gonfiore diffuso dell'arto sede di iniezione, talvolta con interessamento dell'articolazione adiacente
<b>Esperienza successive alla commercializzazione</b>		
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anafilassi

Patologie del sistema nervoso	Raro	Episodio ipototonico-iporesponsivo
-------------------------------	------	------------------------------------

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL52

##### Dati epidemiologici

I 10 sierotipi pneumococcici inclusi in questo vaccino rappresentano i principali sierotipi che causano malattia in Europa e coprono approssimativamente dal 56% al 90% delle malattie pneumococciche invasive (MPI note come IPD) in bambini con età < 5 anni. In questo gruppo di età, i sierotipi 1, 5 e 7F rappresentano una percentuale variabile dal 3,3% al 24,1% della malattia pneumococcica invasiva in base al paese ed al periodo di tempo analizzato.

La polmonite di differenti eziologie è la causa principale della morbilità e mortalità infantile a livello globale. Negli studi prospettici, lo *Streptococcus pneumoniae* è stato ritenuto responsabile del 30-50% dei casi di polmonite.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia comune nell'età infantile con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili per il 60-70% degli episodi clinici di OMA. *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus Influenzae* non-tipizzabile (NTHi) sono le cause più frequenti di OMA batterica nel mondo.

1. Malattia pneumococcica invasiva (che include sepsi, meningite, polmonite batteriemia e batteriemia)

##### Non-inferiorità immunologica a Prevenar 7-valente

La valutazione dell'efficacia potenziale contro la IPD, precedente all'autorizzazione all'immissione in commercio, era basata sul confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni tra Synflorix e un altro vaccino pneumococcico coniugato per il quale è stata valutata in precedenza l'efficacia protettiva (cioè Prevenar 7-valente), come raccomandato dall'OMS. Erano anche valutate le risposte immunitarie agli altri tre sierotipi contenuti in Synflorix.

In uno studio di confronto diretto con Prevenar 7-valente, è stata dimostrata la non-inferiorità della risposta immunitaria di Synflorix misurata tramite ELISA per tutti i sierotipi, ad eccezione dei sierotipi 6B e 23F (la differenza tra gruppi del limite superiore degli intervalli di confidenza calcolati al 96,5% era >10%) (Tabella 1). Per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente il 65,9% e l'81,4% dei neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi hanno raggiunto la soglia anticorpale (cioè 0,20 µg/ml) un mese dopo la terza dose di Synflorix verso rispettivamente il 79,0% e il 94,1%, dopo la terza dose di Prevenar 7-valente. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara, dal momento che è stato osservato che Synflorix è efficace contro la malattia pneumococcica invasiva causata dal sierotipo 6B (vedere Tabella 2) in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato per gruppi.

La percentuale di vaccinati che ha raggiunto la soglia per i tre sierotipi addizionali in Synflorix (1,5 e 7F) era rispettivamente il 97,3%, il 99,0% ed il 99,5% ed era valida almeno quanto la risposta aggregata del Prevenar 7-valente contro i 7 sierotipi comuni (95,8%).

**Tabella 1: analisi di confronto tra Prevenar 7-valente e Synflorix relativamente alla percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale  $\geq 0,20$  µg/ml un mese dopo la terza dose**



Anticorpi	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Differenze in % $\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (Prevenar 7-valente meno SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% IC	
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

Le concentrazioni geometriche medie (GMCs) degli anticorpi dopo la vaccinazione primaria ottenute con Synflorix contro i sette sierotipi comuni erano minori rispetto a quelle ottenute con Prevenar 7-valente. Le GMCs prima del richiamo (da 8 a 12 mesi dopo l'ultima dose primaria) erano generalmente equivalenti per i due vaccini. Dopo la dose di richiamo le GMCs ottenute con Synflorix erano minori per la maggior parte dei sette sierotipi in comune con Prevenar 7-valente.

Nel medesimo studio Synflorix ha dimostrato di indurre la protezione di anticorpi funzionali nei confronti di tutti i sierotipi del vaccino. Per ciascuno dei sette sierotipi in comune, dall'87,7% al 100% dei vaccinati con Synflorix ed al 91,1% al 100% dei vaccinati con Prevenar 7-valente ha raggiunto un titolo OPA  $\geq 8$  un mese dopo la terza dose. La differenza fra entrambi i vaccini in termini di percentuale di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  era  $< 5\%$  per tutti i sierotipi in comune, inclusi 6B e 23F. I titoli anticorpali geometrici medi (GMTs) OPA dopo la vaccinazione primaria e dopo il richiamo ottenuti con Synflorix erano minori rispetto a quelli ottenuti con Prevenar 7-valente per i sette sierotipi in comune, eccetto per il sierotipo 19F.

Per i sierotipi 1, 5 e 7F, la percentuale di vaccinati con Synflorix che raggiungeva un titolo OPA  $\geq 8$  era rispettivamente il 65,7%, il 90,9% ed il 99,6% dopo il ciclo di vaccinazione primaria e il 91,0%, 96,3% e 100% dopo la dose di richiamo. La risposta OPA per i sierotipi 1 e 5 era di entità minore alla risposta di ogni altro sierotipo. Le implicazioni di questi riscontri per l'efficacia protettiva rimangono sconosciute. La risposta al sierotipo 7F era all'interno dello stesso intervallo come per gli altri sette sierotipi in comune tra i due vaccini.

La somministrazione di una quarta dose (dose di richiamo) nel secondo anno di vita ha evocato una risposta anticorpale anamnesticamente misurata mediante i test ELISA e OPA per i 10 sierotipi inclusi nel vaccino, dimostrando così l'induzione di una memoria immunitaria dopo il ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi.

#### Efficacia protettiva contro la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) in uno studio clinico

In uno studio clinico di larga scala di fase III/IV, in doppio cieco controllato, randomizzato per gruppi, condotto in Finlandia (FinIP), 30.528 bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento e 15.449 bambini di età dai 7 ai 18 mesi all'arruolamento, sono stati posti sotto osservazione per malattia invasiva per una media di 25 e 28 mesi rispettivamente ed inclusi in una analisi di efficacia. I bambini erano arruolati in 78 gruppi nell'ambito dello studio. I gruppi erano randomizzati in 4 raggruppamenti secondo le due schedule di vaccinazione infantile (scheda primaria a 2 dosi o a 3 dosi seguite da una dose di richiamo: schedule 2+1 o 3+1) che ricevevano o Synflorix (52 gruppi) o vaccini antiepatite come controllo (26 gruppi).

#### Efficacia nella coorte dei bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento

L'efficacia del vaccino (VE) è stata dimostrata nel prevenire la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) confermata mediante coltura, dovuta a sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino, quando Synflorix veniva somministrato a bambini sia con la scheda 2+1 che con la scheda 3+1 (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Numero di casi di IPD dovuti a sierotipi presenti nel vaccino ed efficacia del vaccino in bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento che abbiano ricevuto almeno una dose di vaccino (coorte totale dei bambini vaccinati)**

Tipo di IPD	N. di casi di IPD			VE (95% IC)	
	Synflorix Schedula 3+1 (N=10.273)	Synflorix Schedula 2+1 (N=10.054)	Controlli (HBV) <sup>(2)</sup> (N=10.201)	Schedula 3+1	Schedula 2+1
IPD <sup>(1)</sup> da sierotipi del vaccino	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)
IPD da sierotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IPD da sierotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IPD Malattia Pneumococcica Invasiva

VE Efficacia del Vaccino

N Numero di soggetti per gruppo

IC Intervallo di Confidenza

(1) A parte i sierotipi 6B e 14, i casi di IPD dovuti a sierotipi del vaccino confermati mediante coltura includevano 7F (1 caso nei gruppi Synflorix con la schedula 2+1), 18C, 19F e 23F (1 caso di ciascun ceppo nei gruppi di controllo).

(2) i due raggruppamenti dei gruppi dei bambini di controllo erano esaminati cumulativamente

(3) valore di  $p < 0,0001$

(4) valore di  $p = 0,0009$

L'efficacia complessiva osservata (VE) contro la IPD confermata mediante coltura era del 100% (95% IC, 85,6-100%; 0 casi verso 14 casi) per la schedula 3+1, 85,8% (95% IC, 49,1-97,8%; 2 casi verso 14 casi) per la schedula 2+1 e 93,0% (95% IC, 74,9-98,9%; 2 casi verso 14 casi) indipendentemente dalla schedula di vaccinazione primaria.

### Efficacia a seguito della vaccinazione di recupero

Nelle coorti di recupero, bambini di età fra i 7 e gli 11 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano Synflorix o vaccino contro l'epatite B secondo una schedula di vaccinazione primaria a 2 dosi seguita da una dose di richiamo ed i bambini di età dai 12 ai 18 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano 2 dosi o di Synflorix o di vaccino anti-epatite A.

Fra i 15.449 bambini nelle coorti di vaccinazione di recupero, non si sono verificati casi di IPD confermata da coltura nei gruppi trattati con Synflorix mentre nei gruppi di controllo sono stati osservati 5 casi di IPD da sierotipi contenuti nel vaccino (sierotipi 4, 6B, 7F, 14 e 19F).

### Efficacia protettiva contro la IPD nella sorveglianza post-marketing

In Quebec, Canada, Synflorix è stato introdotto nel programma di immunizzazione dell'infanzia (2 dosi primarie in bambini di età inferiore ai 6 mesi ed una dose di richiamo a 12 mesi) successivamente all'impiego per 4,5 anni di un vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, Prevenar. Sulla base di una sorveglianza di 1,5 anni dopo l'introduzione di Synflorix, con una copertura del 90% nel gruppo di età eligibile per il vaccino, è stata osservata una diminuzione della incidenza della IPD dovuta ai sierotipi contenuti nel vaccino (in gran parte dovuta a modifiche nella malattia da sierotipo 7F) senza un concomitante aumento dell'incidenza nella IPD dovuta a sierotipi non vaccinali.

Complessivamente, l'incidenza di IPD era di 35/100.000 persone per anno nelle coorti esposte a Synflorix e 64/100.000 persone per anno in quelle esposte al vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, Prevenar, il che rappresenta una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,03$ ). Un rapporto diretto di causa-effetto non può essere desunto da studi osservazionali di tal tipo.

## 2. Polmonite

L'efficacia contro la polmonite è stata valutata in uno studio clinico di larga scala, randomizzato, in doppio cieco (Studio Clinico sulla Otite Media e la Polmonite – COMPAS) condotto in America Latina. 23.738 bambini sani hanno ricevuto o Synflorix oppure un vaccino di controllo anti-epatite B a 2, 4 e 6 mesi di età, seguito rispettivamente da Synflorix o da un vaccino di controllo anti-epatite A dai 15 ai 18 mesi di età. La durata media del follow up a partire dalla seconda settimana successiva alla terza dose nella coorte secondo il protocollo (ATP) era 23 mesi (intervallo da 0 a 34 mesi) per l'analisi ad interim e 30 mesi (intervallo da 0 a 44 mesi) per l'analisi di fine studio. Alla fine di questo periodo di follow up, analisi ad interim o fine studio, l'età media era 29 mesi (intervallo da 4 a 41 mesi) e 36 mesi (intervallo da 4 a 50 mesi), rispettivamente. La proporzione dei soggetti che ricevevano la dose di richiamo nella coorte ATP era il 92,3% in entrambe le analisi.

L'efficacia di Synflorix contro i primi episodi di Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) di probabile origine batterica, che si verificavano dopo le 2 settimane successive alla somministrazione della 3<sup>a</sup> dose, è stata dimostrata nella coorte ATP ( $p \leq 0,002$ ) nella analisi ad interim (guidata dal manifestarsi dell'evento: obiettivo primario).

La CAP di probabile origine batterica (B-CAP) è definita come casi di CAP confermata radiologicamente in presenza di consolidamento alveolare/versamento pleurico nella radiografia del torace, oppure con infiltrati non alveolari ma con proteina C reattiva (CRP)  $\geq 40$  mg/L.

L'efficacia del vaccino contro la B-CAP, osservata all'analisi ad interim, è presentata di seguito (tabella 3).

**Tabella 3: Numero e percentuali di soggetti con primi episodi di B-CAP che si sono verificati a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose di Synflorix oppure di vaccino di controllo, ed efficacia del vaccino (coorte ATP)**

Synflorix N=10.295		Vaccino di controllo N=10.201		Efficacia del vaccino
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% IC: 7,7; 34,2)

N numero di soggetti per gruppo

n/% numero/percentuale di soggetti che riporta un primo episodio di B-CAP in qualsiasi momento a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose

IC Intervallo di Confidenza

Nella analisi ad interim (coorte ATP), l'efficacia del vaccino contro i primi episodi di CAP con consolidamento alveolare o versamento pleurico (C-CAP, definizione OMS) era 25,7% (95% IC: 8,4; 39,6) e contro i primi episodi CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia era 6,7% (95% IC: 0,7; 12,3).

All'analisi di fine studio (coorte ATP), l'efficacia del vaccino (primi episodi) contro la B-CAP era 18,2% (95% IC: 4,1; 30,3), contro la C-CAP 22,4% (95% IC: 5,7; 36,1) e contro la CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia 7,3% (95% IC: 1,6; 12,6). L'efficacia era il 100% (95% IC: 41,9; 100) contro la polmonite pneumococcica batteriemia o l'empima dovuti a sierotipi presenti nel vaccino. La protezione contro la B-CAP prima della dose di richiamo ed al momento della dose di richiamo o successivamente, era 13,6% (95% IC: -11,3;33,0) e 21,7% (95% IC: 3,4; 36,5) rispettivamente. Per la C-CAP essa era 15,1% (95% IC: -15,5; 37,6) e 26,3% (95% IC: 4,4; 43,2) rispettivamente. La riduzione in B-CAP e C-CAP era superiore in bambini di età < 36 mesi (efficacia del vaccino 20,6% (95% IC: 6,5; 32,6) e 24,2% (95% IC: 7,4; 38,0) rispettivamente). I risultati dell'efficacia del vaccino in bambini di età > 36 mesi suggeriscono un declinare della protezione. La persistenza della protezione contro la B-CAP e la C-CAP nell'età superiore ai 36 mesi non è attualmente stabilita.

I risultati dello studio COMPAS che è stato condotto in America Latina, devono essere interpretati con cautela a causa delle possibili differenze nella epidemiologia della polmonite in differenti localizzazioni geografiche.

### 3. Otite media acuta (OMA)

In un ampio studio randomizzato in doppio cieco di efficacia clinica sull'otite media pneumococcica (POET) condotto nella Repubblica Ceca ed in Slovacchia, 4.968 neonati hanno ricevuto un vaccino sperimentale 11-valente (11 Pn-PD) contenente i 10 sierotipi di Synflorix (unitamente al sierotipo 3 per il quale non è stata dimostrata l'efficacia) o un vaccino di controllo (vaccino per l'epatite A) secondo una schedula vaccinale a 3, 4, 5 e 12-15 mesi.

L'efficacia del vaccino 11Pn-PD contro il primo verificarsi di un episodio di OMA dovuto ad un sierotipo presente nel vaccino era del 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). L'efficacia sierotipo specifica contro il primo episodio di OMA era dimostrata per i sierotipi 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Per altri sierotipi del vaccino il numero di casi di OMA era troppo limitato per consentire di trarre qualsiasi conclusione circa l'efficacia. L'efficacia contro qualsiasi episodio di OMA dovuto a qualsiasi sierotipo pneumococcico era del 51,5% (IC 95%: 36,8;62,9). In questo studio non è stato osservato un aumento nell'incidenza di OMA dovuto ad altri batteri patogeni o sierotipi non vaccinali. L'efficacia stimata del vaccino contro qualsiasi episodio clinico di otite media indipendentemente dall'eziologia era il 33,6% (95% IC: 20,8; 44,3).

Sulla base del bridging immunologico della risposta funzionale al vaccino (OPA) di Synflorix con la formulazione 11-valente usata nello studio POET, ci si attende che Synflorix fornisca una efficacia protettiva comparabile contro la OMA pneumococcica.

### 4. Dati aggiuntivi di Immunogenicità

#### Bambini di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

##### *Schedula primaria a tre dosi*

Un totale di otto studi, condotti in vari Paesi Europei, in Cile e nelle Filippine, hanno valutato l'immunogenicità di Synflorix dopo una serie primaria a tre dosi (N=3.089) secondo differenti schedule di vaccinazione (6-10-14 settimane, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 mesi di età). Una quarta dose (richiamo) veniva somministrata in sei studi clinici a 1.976 soggetti. In generale per le differenti schedule, sono state osservate risposte vaccinali comparabili, sebbene sia stata osservata una risposta immunitaria di un livello superiore per la schedula a 2-4-6 mesi.

##### *Schedula primaria a due dosi*

L'immunogenicità di Synflorix dopo una schedula di vaccinazione primaria a due dosi in soggetti con età inferiore ai 6 mesi è stata valutata in due studi clinici.

Nel primo studio, in un'analisi a posteriori, è stata confrontata l'immunogenicità dopo due mesi dalla seconda dose di Synflorix con Prevenar 7-valente e le percentuali di soggetti con una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini ad eccezione dei sierotipi 6B (64,1% per Synflorix e il 30,7% per Prevenar 7-valente) e 18C (87,1% per Synflorix e 97,6% per Prevenar 7-valente).

Le GMCs degli anticorpi sono risultate simili in entrambi i gruppi, ad eccezione di alcuni sierotipi nel gruppo di Synflorix per i quali le risposte erano superiori (6B) o inferiori (4, 9V e 18C). Allo stesso modo, la percentuale di soggetti che avevano raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  e i GMTs OPA, due mesi dopo la seconda dose, erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini, con l'eccezione di 6B e 19F per i quali le risposte sono state maggiori nel gruppo di Synflorix.

Nel secondo studio, è stata comparata l'immunogenicità dopo due o tre dosi di Synflorix. Sebbene non ci sia stata una differenza significativa nelle percentuali dei due gruppi di soggetti con una concentrazione anticorpale  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) le percentuali di soggetti per i sierotipi 6B e 23F erano inferiori a quelle degli altri sierotipi (tabella 4 e tabella 5). La percentuale di soggetti con titoli

OPA  $\geq$  8 in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi in confronto a soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi era inferiore per alcuni sierotipi 6B, 18C e 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% rispettivamente per la schedula a due dosi, e 88,9%, 96,2%, 97,7% rispettivamente per la schedula a tre dosi).

In generale, la persistenza della risposta immunitaria fino alla dose di richiamo all'11° mese di età è stata minore nei soggetti con vaccinazione primaria a due dosi. In entrambe le schedule di vaccinazione è stata osservata una risposta al richiamo indicativa della avvenuta immunizzazione primaria, per ogni sierotipo (tabella 4 e tabella 5). Dopo la dose di richiamo nella schedula a due dosi è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti con titoli OPA  $\geq$  8 per i sierotipi 5 (87,2% rispetto a 97,5% nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi), e 6B (81,1% rispetto a 90,3%), tutte le altre risposte erano confrontabili.

**Tabella 4: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq$  0,20  $\mu$ g/ml un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo**

Anticorpi	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Tabella 5: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a tre dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq$  0,20  $\mu$ g/ml un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo.**

Anticorpi	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Nel follow-up del secondo studio, la persistenza di anticorpi a 36-46 mesi di età è stata dimostrata in soggetti che avevano ricevuto una serie primaria a due dosi, seguita da una dose di richiamo con una percentuale di soggetti di almeno l'83,7% che rimanevano sieropositivi per i sierotipi presenti nel vaccino. Nei soggetti che avevano ricevuto una serie di vaccinazione primaria a tre dosi seguita da una dose di richiamo una percentuale di soggetti, di almeno 96,5% rimaneva sieropositiva per i sierotipi presenti nel vaccino. Una singola dose di Synflorix, somministrata durante il 4° anno di vita, come dose challenge GMCs anticorpali (ELISA) simili, qualora vengano misurate 7-10 giorni dopo la dose challenge in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi e in soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Tali livelli sono stati superiori a quelli osservati dopo la dose challenge in soggetti non sottoposti a vaccinazione primaria. L'aumento delle GMCs degli anticorpi (ELISA) e i GMTs OPA,

pre e post vaccinazione, è stato simile anche nei soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi a quello osservato nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Questi risultati sono indicativi della memoria immunologica in soggetti già vaccinati per tutti i sierotipi di vaccino.

Le conseguenze cliniche delle risposte immunitarie inferiori successive alla vaccinazione primaria ed al richiamo, osservate dopo la schedula di immunizzazione primaria a due dosi non sono note.

#### Bambini più grandi di età e bambini, precedentemente non vaccinati

Le risposte immunitarie sono state valutate in due studi clinici in bambini più grandi di età precedentemente non vaccinati.

Uno studio clinico ha valutato la vaccinazione in bambini di 7-11 mesi, di 12-23 mesi e di 2-5 anni di età.

Nel gruppo di 7-11 mesi i bambini hanno ricevuto due dosi primarie seguite da una dose di richiamo nel secondo anno di età. Le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo di Synflorix in questo gruppo di età erano generalmente simili a quelle osservate dopo una dose di richiamo in bambini che avevano ricevuto la vaccinazione primaria a tre dosi entro i 6 mesi di età.

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini di 12-23 mesi di età era confrontabile a quella ottenuta dopo tre dosi in neonati, ad eccezione dei ceppi 18C e 19F le cui risposte erano superiori nei bambini di 12-23 mesi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo 2 dosi in bambini di 12-23 mesi.

Nel gruppo di 2-5 anni, dove i bambini hanno ricevuto 1 dose di Synflorix, le GMC anticorpali valutate con ELISA per 6 dei 10 sierotipi del vaccino erano simili a quelle raggiunte a seguito di un programma di vaccinazione di 3 dosi nei neonati mentre erano inferiori per 4 dei 10 sierotipi vaccinali (sierotipi 1, 5, 14 e 23F) rispetto a quelle raggiunte a seguito di una schedula di vaccinazione a 3-dosi nei neonati.

Le GMT OPA erano simili o superiori a seguito di una singola dose rispetto ad un ciclo primario a tre dosi nei neonati, tranne che per il sierotipo 5.

Il secondo studio clinico ha dimostrato che la somministrazione di 2 dosi con un intervallo di 2 mesi a partire dai 36-46 mesi di età ha comportato delle GMCs degli anticorpi ELISA edelle GMCs OPA più alte rispetto a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi per ciascun sierotipo vaccinale. La proporzione di soggetti con una concentrazione anticorpale ELISA  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  o un titolo OPA  $\geq 8$  per ciascun sierotipo vaccinale era comparabile o più elevata nel gruppo considerato rispetto ai neonati vaccinati con una vaccinazione primaria a 3 dosi.

Non è stata studiata la persistenza anticorpale a lungo termine dopo la somministrazione di un ciclo primario in neonati seguita dal richiamo, o dopo un'immunizzazione primaria a due dosi in bambini più grandi.

In uno studio clinico è stato dimostrato che Synflorix può essere somministrato in sicurezza come dose di richiamo nel secondo anno di vita a bambini che abbiano ricevuto tre dosi di vaccinazione primaria di Prevenar 7-valente.

Questo studio ha dimostrato che le risposte immunitarie contro i sette sierotipi comuni erano confrontabili a quelle sviluppate da una dose di richiamo di Prevenar 7-valente. Tuttavia i bambini che avevano ricevuto Prevenar 7-valente per il ciclo di immunizzazione primaria non sarebbero immunizzati contro i sierotipi addizionali contenuti in Synflorix (1, 5 e 7F). Pertanto il grado e la durata della protezione contro la malattia pneumococcica invasiva e l'otite media dovuta a questi tre sierotipi in bambini di questo gruppo di età che abbiano ricevuto una dose singola di Synflorix non possono essere previsti.

#### 5. Dati di immunogenicità in neonati prematuri

Dopo un ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi a 2, 4, 6 mesi di età è stata valutata

l'immunogenicità di Synflorix in neonati molto prematuri (periodo di gestazione di 27-30 settimane) (n = 42), prematuri (periodo di gestazione di 31-36 settimane) (N = 82) e a termine (periodo di gestazione > 36 settimane) (N = 132 bambini). A seguito di una quarta dose (dose di richiamo) è stata valutata l'immunogenicità a 15 e fino a 18 mesi d'età in 44 neonati molto prematuri, 69 prematuri e 127 neonati a termine.

Un mese dopo la vaccinazione primaria (cioè dopo la terza dose), almeno il 92,7% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), e almeno l'81,7% ha raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino, ad eccezione del sierotipo 1 (almeno 58,8% con titoli OPA  $\geq 8$ ). Sono stati osservati per tutti i neonati simili livelli di GMCs anticorpali e GMTs OPA, ad eccezione di livelli inferiori di GMCs anticorpali per i sierotipi 4, 5 e 9V in neonati molto prematuri e per il sierotipo 9V in prematuri e livelli inferiori di GMT OPA per il sierotipo 5 in neonati molto prematuri. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

Un mese dopo la dose di richiamo sono stati osservati per tutti i sierotipi incrementi dei livelli di GMCs anticorpali (ELISA) e di GMTs OPA, che sono indicativi della memoria immunologica. Sono stati osservati simili livelli di GMC anticorpali e GMTs OPA per tutti i bambini tranne un minore livello GMT OPA per il sierotipo 5 nei neonati molto prematuri. Complessivamente, almeno il 97,6% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2\mu\text{g/ml}$  (ELISA) e almeno il 91,9% ha conseguito titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synflorix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per malattie causate da Streptococcus pneumoniae e per l'otite media acuta causata dall'Haemophilus influenzae (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è disponibile per i vaccini.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi condotti con una formulazione di vaccino 11-valente, rappresentativa del Synflorix non hanno rivelato uno speciale rischio per gli esseri umani sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, e di tossicità per dose singola e ripetuta.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) con o senza aghi. Confezioni da 1, 10 o 50.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione della siringa preriempita, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

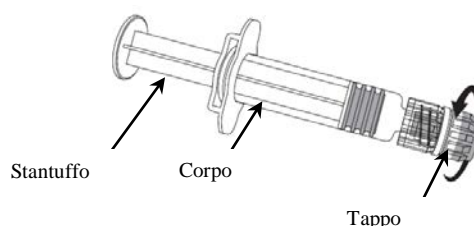
Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

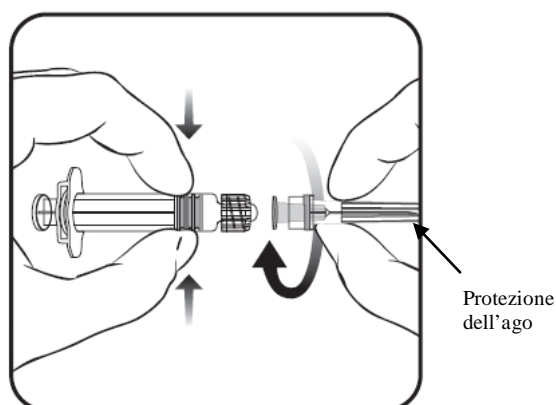
Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

### Istruzioni per la somministrazione del vaccino presentato in siringa preriempita

1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.



2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura)



3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 Marzo 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synflorix sospensione iniettabile  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da <i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile) proteina vettrice	9-16 microgrammi
<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice	5-10 microgrammi
<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice	3-6 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile).  
Il vaccino è una sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro gli specifici sierotipi dello pneumococco.

L'impiego di Synflorix deve seguire le raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto sulle patologie pneumococciche in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia nelle diverse aree geografiche.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per Synflorix, le modalità di immunizzazione devono basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

#### Bambini dalle 6 settimane ai 6 mesi di età

### *Serie Primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata per garantire una protezione ottimale è costituita da quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste in tre dosi con la prima dose somministrata generalmente al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata a partire da sei settimane di età. Si raccomanda una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente tra i 12 e i 15 mesi di età (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

### *Serie Primaria a due dosi*

In alternativa, quando Synflorix viene somministrato nel contesto di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie composta da tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dall'età di 2 mesi, seguita da una seconda dose due mesi dopo. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria (vedere paragrafo 5.1).

### Neonati prematuri nati entro 27-36 settimane di gestazione

Nei neonati prematuri nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, la serie di immunizzazione raccomandata consiste in quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria neonatale consiste in tre dosi, con la prima dose somministrata al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Neonati e bambini di età superiore ai precedenti che non siano stati vaccinati prima:

- Neonati di età compresa tra i 7 e gli 11 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Si raccomanda una terza dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.
- Bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo questo programma di immunizzazione (vedere paragrafo 4.4).
- Bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Synflorix completino l'intero corso di vaccinazione con Synflorix.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Synflorix in bambini sopra i 5 anni di età non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia nei neonati, oppure il muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei bambini più grandi di età.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad una qualsiasi delle proteine vettrici.

Come per altri vaccini, la somministrazione di Synflorix deve essere rimandata nei soggetti con malattie febbrili acute gravi. Tuttavia la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far rinviare la vaccinazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Synflorix non deve in alcuna circostanza essere somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Synflorix.

Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Synflorix deve essere usato con cautela negli individui con trombocitopenia o con disturbi della coagulazione in quanto, in questi soggetti, a seguito di somministrazione intramuscolare, possono verificarsi fenomeni emorragici.

Devono essere seguite anche le raccomandazioni ufficiali per le immunizzazioni contro difterite, tetano e *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Le prove disponibili non sono sufficienti a dimostrare che Synflorix fornisca protezione contro sierotipi pneumococcici non inclusi nel vaccino o contro l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile. Synflorix non fornisce protezione contro altri micro-organismi.

Come per qualsiasi vaccino, Synflorix può non proteggere tutti gli individui vaccinati contro la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite o l'otite media causate dai sierotipi contenuti nel vaccino. Ci si attende che la protezione contro l'otite media causata dai sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino e la protezione contro la polmonite siano sostanzialmente inferiori alla protezione contro la malattia invasiva. Dal momento che l'otite media e la polmonite sono causate da vari micro-organismi diversi dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* contenuti nel vaccino, ci si attende che la protezione globale contro queste malattie sia limitata (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici Synflorix ha evocato una risposta immunitaria verso tutti i dieci sierotipi inclusi nel vaccino, tuttavia l'ampiezza di tali risposte varia fra i diversi sierotipi. La risposta immunitaria funzionale ai sierotipi 1 e 5 è stata di entità minore alla risposta contro tutti gli altri sierotipi del vaccino. Non è noto se questa risposta immunitaria funzionale minore contro i sierotipi 1 e 5 si traduca in una minore efficacia protettiva contro la malattia invasiva, la polmonite o l'otite media causate da questi sierotipi (vedere paragrafo 5.1).

Synflorix è indicato per l'utilizzo nei bambini dalle 6 settimane fino ai 5 anni di età. I bambini devono ricevere il regime posologico di Synflorix appropriato per la loro età al momento di iniziare i cicli di vaccinazione (vedere paragrafo 4.2). Non sono ancora disponibili dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con età superiore ai 5 anni.

I bambini con una risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di una terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta alla vaccinazione.

Non sono ancora disponibili per Synflorix dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con aumentato rischio di infezioni pneumococciche (anemia a cellule falciformi, disfunzione splenica congenita e acquisita, pazienti infetti da HIV, tumore maligno, sindrome nefrosica). La vaccinazione in gruppi ad alto rischio deve essere considerata su base individuale (vedere paragrafo 4.2).

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini dai 12-23 mesi di età è comparabile alla risposta ottenuta dopo tre dosi nei neonati (vedere paragrafo 5.1). Non è stata valutata la risposta immunitaria alla dose di richiamo dopo due dosi in bambini di 12-23 mesi, ma potrebbe essere necessaria una dose di richiamo per assicurare una protezione individuale ottimale.

Tuttavia il ciclo a 2 dosi potrebbe non essere sufficiente per ottenere una protezione ottimale in bambini di 12-23 mesi con elevato rischio di malattia pneumococcica (quali bambini affetti da anemia falciforme, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche o che sono immunocompromessi). In questi bambini deve essere somministrato un vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente in età pari o superiore ai due anni, laddove raccomandato. L'intervallo tra la somministrazione del vaccino coniugato pneumococcico (Synflorix) e del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non ci sono dati disponibili ad indicare se la somministrazione del vaccino polisaccaridico pneumococcico ai bambini immunizzati con Synflorix come ciclo primario, possa determinare una iporesponsività a seguito della somministrazione di ulteriori dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico o coniugato.

Una somministrazione profilattica di antipiretici prima o immediatamente dopo la somministrazione di vaccini può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili successivi alla vaccinazione. Tuttavia i dati suggeriscono che l'uso del paracetamolo per la prevenzione della febbre potrebbe ridurre la risposta immunitaria a Synflorix. Rimane sconosciuta la rilevanza clinica di questa osservazione, così come l'impatto degli antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria a Synflorix.

L'utilizzo di medicinali di profilassi antipiretica è raccomandato:

- per tutti i bambini che hanno ricevuto Synflorix simultaneamente con vaccini contenenti pertosse a cellula intera a causa di più elevati tassi di reazioni febbrili (vedere paragrafo 4.8)
- per bambini con convulsioni o con una precedente storia di convulsioni febbrili

Il trattamento con antipiretici deve essere iniziato in accordo alle linee guida locali.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Uso con altri vaccini

Synflorix può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [incluso DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vaccino pertossico difterico-tetanico-acellulare (DTPa), vaccino per l'epatite B (HBV), vaccino polio inattivato (IPV), vaccino Haemophilus influenzae di tipo b (Hib), vaccino pertossico difterico-tetanico a cellula intera (DTPw), vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), vaccino per la varicella (V), vaccino meningococcico sierogruppo C coniugato (CRM<sub>197</sub> e coniugati TT), vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato), vaccino polio orale (OPV) e vaccino rotavirus orale. Vaccini iniettabili differenti devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza dei vaccini co-somministrati erano invariati, ad eccezione della risposta al poliovirus inattivato tipo 2, per il quale sono stati osservati negli studi clinici risultati non coerenti (intervallo della sieroprotezione dal 78% al 100%). Inoltre quando il vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato) veniva somministrato contemporaneamente con una dose di richiamo di Synflorix durante il secondo

anno di vita in bambini sottoposti a vaccinazione primaria con 3 dosi di Synflorix, sono state osservate medie geometriche delle concentrazioni di anticorpi (GMC) e medie geometriche dei titoli del test di opsonofagocitosi (OPA GMT) inferiori per quanto concerne un sierotipo pneumococcico (18 C). Non si è osservato un impatto della co-somministrazione sugli altri nove sierotipi pneumococcici. Si è osservato un aumento della risposta anticorpale agli antigeni Hib-TT coniugato, difterici e tetanici. La rilevanza clinica delle osservazioni sopra riportate non è nota.

#### Uso con medicinali immunosoppressivi sistemici

Come con altri vaccini, ci si può attendere che una risposta immunitaria adeguata possa non essere ottenuta in pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo.

#### Uso concomitante alla somministrazione profilattica di antipiretici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Synflorix non è indicato per l'utilizzo negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uomo durante la gravidanza o l'allattamento né studi di riproduzione animale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non rilevante.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

Gli studi clinici hanno documentato la somministrazione di 21.120 dosi di Synflorix come vaccinazione primaria in 7.166 bambini sani e 137 neonati prematuri. Inoltre 5.848 bambini e 116 neonati prematuri hanno ricevuto un richiamo di Synflorix nel secondo anno di vita.

La sicurezza è stata inoltre valutata in 435 bambini dai 2 ai 5 anni di età non vaccinati precedentemente di cui 285 soggetti hanno ricevuto 2 dosi di Synflorix.

In tutti gli studi, Synflorix è stato somministrato contemporaneamente con i vaccini raccomandati nell'età infantile.

Nei neonati le più comuni reazioni avverse osservate dopo la vaccinazione primaria erano dolore al sito di iniezione e irritabilità che si sono verificate rispettivamente dopo circa il 37,1% e il 50,8% di tutte le dosi somministrate.

Dopo la vaccinazione di richiamo le reazioni avverse più comuni erano ancora dolore al sito di iniezione ed irritabilità che si sono verificate in circa il 50,3% ed il 52,3% delle dosi, rispettivamente. La maggior parte di queste reazioni erano di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Non è stato notato un aumento nell'incidenza o nella gravità delle reazioni avverse con le dosi progressive nel ciclo di vaccinazione primaria..

La reattogenicità era simile nei neonati di età < ai 12 mesi e nei bambini di età > ai 12 mesi ad eccezione del dolore al sito di iniezione per il quale l'incidenza aumentava con l'aumentare dell'età: il dolore era riportato da più del 37% dei neonati di età < ai 12 mesi e da più del 60% dei bambini di età > ai 12 mesi.

A seguito della vaccinazione di richiamo i bambini di età superiore ai 12 mesi sperimentano con maggiore facilità reazioni al sito di iniezione come l'eruzione cutanea (non comune) ed il prurito anormale (non comune) rispetto ai tassi di incidenza di tali reazioni avverse osservati in bambini durante la serie primaria delle vaccinazioni con Synflorix.

La reattogenicità era più elevata nei bambini che hanno ricevuto in concomitanza vaccini pertossici a cellula intera. In uno studio clinico bambini hanno ricevuto Synflorix (N= 603) o Prevenar 7-valente (N=203) in concomitanza con un vaccino contenente DTPw. Dopo il ciclo di vaccinazione primaria, era stata riportata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  e  $>39^{\circ}\text{C}$  rispettivamente nel 86,1% e 14,7% dei bambini che hanno ricevuto Synflorix e nel 82,9% e 11,6% dei bambini vaccinati con Prevenar 7-valente.

In studi clinici di confronto, l'incidenza degli eventi avversi locali e generali riportati entro 4 giorni dopo ogni dose vaccinale era all'interno dello stesso intervallo come dopo la vaccinazione con Prevenar 7-valente.

### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse (per tutti i gruppi di età) considerate come almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione, sono di seguito riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune:	( $\geq 1/10$ )
Comune:	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune:	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raro:	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Molto raro:	( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi Clinici</b>		
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni allergiche (quali dermatite allergica, dermatite atopica, eczema)
	Molto raro	Angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Raro	Pianto anormale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Raro	Convulsioni (incluse convulsioni febbrili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$ settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore, arrossamento, gonfiore al sito di iniezione, febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Comune	Reazioni al sito di iniezione come indurimento al sito di iniezione, febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come ematoma al sito di iniezione, emorragia e nodulo
<i>Reazioni avverse aggiuntive segnalate dopo la vaccinazione di richiamo successiva ad una serie di vaccinazione primaria e/o ad una vaccinazione di recupero:</i>		
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea (età da 2 a 5 anni)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea (età da 2 a 5 anni)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come prurito, febbre rettale $> 40^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni), febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni), gonfiore diffuso dell'arto sede di iniezione, talvolta con interessamento dell'articolazione adiacente

Esperienza successive alla commercializzazione		
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Raro	Episodio ipotónico-iporesponsivo

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL52

##### Dati epidemiologici

I 10 sierotipi pneumococcici inclusi in questo vaccino rappresentano i principali sierotipi che causano malattia in Europa e coprono approssimativamente dal 56% al 90% delle malattie pneumococciche invasive (MPI note come IPD) in bambini con età < 5 anni. In questo gruppo di età, i sierotipi 1, 5 e 7F rappresentano una percentuale variabile dal 3,3% al 24,1% della malattia pneumococcica invasiva in base al paese ed al periodo di tempo analizzato.

La polmonite di differenti eziologie è la causa principale della morbidità e mortalità infantile a livello globale. Negli studi prospettici, lo *Streptococcus pneumoniae* è stato ritenuto responsabile del 30-50% dei casi di polmonite.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia comune nell'età infantile con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili per il 60-70% degli episodi clinici di OMA. *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus Influenzae* non-tipizzabile (NTHi) sono le cause più frequenti di OMA batterica nel mondo.

1. Malattia pneumococcica invasiva (che include sepsi, meningite, polmonite batteriemia e batteriemia)

##### Non-inferiorità immunologica a Prevenar 7-valente

La valutazione dell'efficacia potenziale contro la IPD, precedente all'autorizzazione all'immissione in commercio, era basata sul confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni tra Synflorix e un altro vaccino pneumococcico coniugato per il quale è stata valutata in precedenza l'efficacia protettiva (cioè Prevenar 7-valente), come raccomandato dall'OMS. Erano anche valutate le risposte immunitarie agli altri tre sierotipi contenuti in Synflorix.

In uno studio di confronto diretto con Prevenar 7-valente, è stata dimostrata la non-inferiorità della risposta immunitaria di Synflorix misurata tramite ELISA per tutti i sierotipi, ad eccezione dei sierotipi 6B e 23F (la differenza tra gruppi del limite superiore degli intervalli di confidenza calcolati al 96,5% era >10%) (Tabella 1). Per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente il 65,9% e l'81,4% dei neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi hanno raggiunto la soglia anticorpale (cioè 0,20 µg/ml) un mese dopo la terza dose di Synflorix verso rispettivamente il 79,0% e il 94,1%, dopo la terza dose di Prevenar 7-valente. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara, dal momento che è stato osservato che Synflorix è efficace contro la malattia pneumococcica invasiva causata dal sierotipo 6B (vedere Tabella 2) in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato per gruppi.

La percentuale di vaccinati che ha raggiunto la soglia per i tre sierotipi addizionali in Synflorix (1,5 e 7F) era rispettivamente il 97,3%, il 99,0% ed il 99,5% ed era valida almeno quanto la risposta aggregata del Prevenar 7-valente contro i 7 sierotipi comuni (95,8%).



**Tabella 1: analisi di confronto tra Prevenar 7-valente e Synflorix relativamente alla percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la terza dose**

Anticorpi	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Differenze in $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (Prevenar 7-valente meno SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% IC	
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

Le concentrazioni geometriche medie (GMCs) degli anticorpi dopo la vaccinazione primaria ottenute con Synflorix contro i sette sierotipi comuni erano minori rispetto a quelle ottenute con Prevenar 7-valente. Le GMCs prima del richiamo (da 8 a 12 mesi dopo l'ultima dose primaria) erano generalmente equivalenti per i due vaccini. Dopo la dose di richiamo le GMCs ottenute con Synflorix erano minori per la maggior parte dei sette sierotipi in comune con Prevenar 7-valente.

Nel medesimo studio Synflorix ha dimostrato di indurre la protezione di anticorpi funzionali nei confronti di tutti i sierotipi del vaccino. Per ciascuno dei sette sierotipi in comune, dall'87,7% al 100% dei vaccinati con Synflorix ed al 91,1% al 100% dei vaccinati con Prevenar 7-valente ha raggiunto un titolo OPA  $\geq 8$  un mese dopo la terza dose. La differenza fra entrambi i vaccini in termini di percentuale di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  era  $< 5\%$  per tutti i sierotipi in comune, inclusi 6B e 23F. I titoli anticorpali geometrici medi (GMTs) OPA dopo la vaccinazione primaria e dopo il richiamo ottenuti con Synflorix erano minori rispetto a quelli ottenuti con Prevenar 7-valente per i sette sierotipi in comune, eccetto per il sierotipo 19F.

Per i sierotipi 1, 5 e 7F, la percentuale di vaccinati con Synflorix che raggiungeva un titolo OPA  $\geq 8$  era rispettivamente il 65,7%, il 90,9% ed il 99,6% dopo il ciclo di vaccinazione primaria e il 91,0%, 96,3% e 100% dopo la dose di richiamo. La risposta OPA per i sierotipi 1 e 5 era di entità minore alla risposta di ogni altro sierotipo. Le implicazioni di questi riscontri per l'efficacia protettiva rimangono sconosciute. La risposta al sierotipo 7F era all'interno dello stesso intervallo come per gli altri sette sierotipi in comune tra i due vaccini.

La somministrazione di una quarta dose (dose di richiamo) nel secondo anno di vita ha evocato una risposta anticorpale anamnesticata misurata mediante i test ELISA e OPA per i 10 sierotipi inclusi nel vaccino, dimostrando così l'induzione di una memoria immunitaria dopo il ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi.

#### Efficacia protettiva contro la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) in uno studio clinico

In uno studio clinico di larga scala di fase III/IV, in doppio cieco controllato, randomizzato per gruppi, condotto in Finlandia (FinIP), 30.528 bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento e 15.449 bambini di età dai 7 ai 18 mesi all'arruolamento, sono stati posti sotto osservazione per malattia invasiva per una media di 25 e 28 mesi rispettivamente ed inclusi in una analisi di efficacia. I bambini erano arruolati in 78 gruppi nell'ambito dello studio. I gruppi erano randomizzati in 4 raggruppamenti secondo le due schedule di vaccinazione infantile (scheda primaria a 2 dosi o a 3 dosi seguite da una dose di richiamo: schedule 2+1 o 3+1) che ricevevano o Synflorix (52 gruppi) o vaccini antiepatite come controllo (26 gruppi).

#### Efficacia nella coorte dei bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento

L'efficacia del vaccino (VE) è stata dimostrata nel prevenire la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) confermata mediante coltura, dovuta a sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino, quando

Synflorix veniva somministrato a bambini sia con la schedula 2+1 che con la schedula 3+1 (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Numero di casi di IPD dovuti a sierotipi presenti nel vaccino ed efficacia del vaccino in bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento che abbiano ricevuto almeno una dose di vaccino (coorte totale dei bambini vaccinati)**

Tipo di IPD	N. di casi di IPD			VE (95% IC)	
	Synflorix Schedula 3+1 (N=10.273)	Synflorix Schedula 2+1 (N=10.054)	Controlli (HBV) <sup>(2)</sup> (N=10.201)	Schedula 3+1	Schedula 2+1
IPD <sup>(1)</sup> da sierotipi del vaccino	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)
IPD da sierotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IPD da sierotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IPD Malattia Pneumococcica Invasiva

VE Efficacia del Vaccino

N Numero di soggetti per gruppo

IC Intervallo di Confidenza

(1) A parte i sierotipi 6B e 14, i casi di IPD dovuti a sierotipi del vaccino confermati mediante coltura includevano 7F (1 caso nei gruppi Synflorix con la schedula 2+1), 18C, 19F e 23F (1 caso di ciascun ceppo nei gruppi di controllo).

(2) i due raggruppamenti dei gruppi dei bambini di controllo erano esaminati cumulativamente

(3) valore di  $p < 0,0001$

(4) valore di  $p = 0,0009$

L'efficacia complessiva osservata (VE) contro la IPD confermata mediante coltura era del 100% (95% IC, 85,6-100%; 0 casi verso 14 casi) per la schedula 3+1, 85,8% (95% IC, 49,1-97,8%; 2 casi verso 14 casi) per la schedula 2+1 e 93,0% (95% IC, 74,9-98,9%; 2 casi verso 14 casi) indipendentemente dalla schedula di vaccinazione primaria.

#### Efficacia a seguito della vaccinazione di recupero

Nelle coorti di recupero, bambini di età fra i 7 e gli 11 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano Synflorix o vaccino contro l'epatite B secondo una schedula di vaccinazione primaria a 2 dosi seguita da una dose di richiamo ed i bambini di età dai 12 ai 18 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano 2 dosi o di Synflorix o di vaccino anti-epatite A.

Fra i 15.449 bambini nelle coorti di vaccinazione di recupero, non si sono verificati casi di IPD confermata da coltura nei gruppi trattati con Synflorix mentre nei gruppi di controllo sono stati osservati 5 casi di IPD da sierotipi contenuti nel vaccino (sierotipi 4, 6B, 7F, 14 e 19F).

#### Efficacia protettiva contro la IPD nella sorveglianza post-marketing

In Quebec, Canada, Synflorix è stato introdotto nel programma di immunizzazione dell'infanzia (2 dosi primarie in bambini di età inferiore ai 6 mesi ed una dose di richiamo a 12 mesi) successivamente all'impiego per 4,5 anni di un vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, Prevenar. Sulla base di una sorveglianza di 1,5 anni dopo l'introduzione di Synflorix, con una copertura del 90% nel gruppo di età eligibile per il vaccino, è stata osservata una diminuzione della incidenza della IPD dovuta ai sierotipi contenuti nel vaccino (in gran parte dovuta a modifiche nella malattia da sierotipo 7F) senza un concomitante aumento dell'incidenza nella IPD dovuta a sierotipi non vaccinali.

Complessivamente, l'incidenza di IPD era di 35/100.000 persone per anno nelle coorti esposte a Synflorix e 64/100.000 persone per anno in quelle esposte al vaccino pneumococcico coniugato 7-

valente, Prevenar, il che rappresenta una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,03$ ). Un rapporto diretto di causa-effetto non può essere desunto da studi osservazionali di tal tipo.

## 2. Polmonite

L'efficacia contro la polmonite è stata valutata in uno studio clinico di larga scala, randomizzato, in doppio cieco (Studio Clinico sulla Otite Media e la Polmonite – COMPAS) condotto in America Latina. 23.738 bambini sani hanno ricevuto o Synflorix oppure un vaccino di controllo anti-epatite B a 2, 4 e 6 mesi di età, seguito rispettivamente da Synflorix o da un vaccino di controllo anti-epatite A dai 15 ai 18 mesi di età. La durata media del follow up a partire dalla seconda settimana successiva alla terza dose nella coorte secondo il protocollo (ATP) era 23 mesi (intervallo da 0 a 34 mesi) per l'analisi ad interim e 30 mesi (intervallo da 0 a 44 mesi) per l'analisi di fine studio. Alla fine di questo periodo di follow up, analisi ad interim o fine studio, l'età media era 29 mesi (intervallo da 4 a 41 mesi) e 36 mesi (intervallo da 4 a 50 mesi), rispettivamente. La proporzione dei soggetti che ricevevano la dose di richiamo nella coorte ATP era il 92,3% in entrambe le analisi.

L'efficacia di Synflorix contro i primi episodi di Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) di probabile origine batterica, che si verificavano dopo le 2 settimane successive alla somministrazione della 3<sup>a</sup> dose, è stata dimostrata nella coorte ATP ( $p \leq 0,002$ ) nella analisi ad interim (guidata dal manifestarsi dell'evento: obiettivo primario).

La CAP di probabile origine batterica (B-CAP) è definita come casi di CAP confermata radiologicamente in presenza di consolidamento alveolare/versamento pleurico nella radiografia del torace, oppure con infiltrati non alveolari ma con proteina C reattiva (CRP)  $\geq 40$  mg/L.

L'efficacia del vaccino contro la B-CAP, osservata all'analisi ad interim, è presentata di seguito (tabella 3).

**Tabella 3: Numero e percentuali di soggetti con primi episodi di B-CAP che si sono verificati a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose di Synflorix oppure di vaccino di controllo ed efficacia del vaccino (coorte ATP)**

Synflorix N=10.295		Vaccino di controllo N=10.201		Efficacia del vaccino
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% IC: 7,7; 34,2)

N numero di soggetti per gruppo

n/% numero/percentuale di soggetti che riporta un primo episodio di B-CAP in qualsiasi momento a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose

IC Intervallo di Confidenza

Nella analisi ad interim (coorte ATP), l'efficacia del vaccino contro i primi episodi di CAP con consolidamento alveolare o versamento pleurico (C-CAP, definizione OMS) era 25,7% (95% IC: 8,4; 39,6) e contro i primi episodi CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia era 6,7% (95% IC: 0,7; 12,3).

All'analisi di fine studio (coorte ATP), l'efficacia del vaccino (primi episodi) contro la B-CAP era 18,2% (95% IC: 4,1; 30,3), contro la C-CAP 22,4% (95% IC: 5,7; 36,1) e contro la CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia 7,3% (95% IC: 1,6; 12,6). L'efficacia era il 100% (95% IC: 41,9; 100) contro la polmonite pneumococcica batteriemia o l'empima dovuti a sierotipi presenti nel vaccino. La protezione contro la B-CAP prima della dose di richiamo ed al momento della dose di richiamo o successivamente, era 13,6% (95% IC: -11,3; 33,0) e 21,7% (95% IC: 3,4; 36,5) rispettivamente. Per la C-CAP essa era 15,1% (95% IC: -15,5; 37,6) e 26,3% (95% IC: 4,4; 43,2) rispettivamente.

La riduzione in B-CAP e C-CAP era superiore in bambini di età < 36 mesi (efficacia del vaccino 20,6% (95% IC: 6,5; 32,6) e 24,2% (95% IC: 7,4; 38,0) rispettivamente). I risultati dell'efficacia del

vaccino in bambini di età > 36 mesi suggeriscono un declinare della protezione. La persistenza della protezione contro la B-CAP e la C-CAP nell'età superiore ai 36 mesi non è attualmente stabilita.

I risultati dello studio COMPAS che è stato condotto in America Latina, devono essere interpretati con cautela a causa delle possibili differenze nella epidemiologia della polmonite in differenti localizzazioni geografiche.

### 3. Otite media acuta (OMA)

In un ampio studio randomizzato in doppio cieco di efficacia clinica sull'otite media pneumococcica (POET) condotto nella Repubblica Ceca ed in Slovacchia, 4.968 neonati hanno ricevuto un vaccino sperimentale 11-valente (11 Pn-PD) contenente i 10 sierotipi di Synflorix (unitamente al sierotipo 3 per il quale non è stata dimostrata l'efficacia) o un vaccino di controllo (vaccino per l'epatite A) secondo una schedula vaccinale a 3, 4, 5 e 12-15 mesi.

L'efficacia del vaccino 11Pn-PD contro il primo verificarsi di un episodio di OMA dovuto ad un sierotipo presente nel vaccino era del 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). L'efficacia sierotipo specifica contro il primo episodio di OMA era dimostrata per i sierotipi 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Per altri sierotipi del vaccino il numero di casi di OMA era troppo limitato per consentire di trarre qualsiasi conclusione circa l'efficacia. L'efficacia contro qualsiasi episodio di OMA dovuto a qualsiasi sierotipo pneumococcico era del 51,5% (IC 95%: 36,8;62,9). In questo studio non è stato osservato un aumento nell'incidenza di OMA dovuto ad altri batteri patogeni o sierotipi non vaccinali. L'efficacia stimata del vaccino contro qualsiasi episodio clinico di otite media indipendentemente dall'eziologia era il 33,6% (95% IC: 20,8; 44,3).

Sulla base del bridging immunologico della risposta funzionale al vaccino (OPA) di Synflorix con la formulazione 11-valente usata nello studio POET, ci si attende che Synflorix fornisca una efficacia protettiva comparabile contro la OMA pneumococcica.

### 4. Dati aggiuntivi di Immunogenicità

#### Bambini di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

##### *Schedula primaria a tre dosi*

Un totale di otto studi, condotti in vari Paesi Europei, in Cile e nelle Filippine, hanno valutato l'immunogenicità di Synflorix dopo una serie primaria a tre dosi (N=3.089) secondo differenti schedule di vaccinazione (6-10-14 settimane, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 mesi di età). Una quarta dose (richiamo) veniva somministrata in sei studi clinici a 1.976 soggetti. In generale per le differenti schedule, sono state osservate risposte vaccinali comparabili, sebbene sia stata osservata una risposta immunitaria di un livello superiore per la schedula a 2-4-6 mesi.

##### *Schedula primaria a due dosi*

L'immunogenicità di Synflorix dopo un'aschedula di vaccinazione primaria a due dosi in soggetti con età inferiore ai 6 mesi è stata valutata in due studi clinici.

Nel primo studio, in un'analisi a posteriori, è stata confrontata l'immunogenicità dopo due mesi dalla seconda dose di Synflorix con Prevenar 7-valente e le percentuali di soggetti con una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini ad eccezione dei sierotipi 6B (64,1% per Synflorix e il 30,7% per Prevenar7-valente) e 18C (87,1% per Synflorix e 97,6% per Prevenar7-valente).

Le GMCs degli anticorpi sono risultate simili in entrambi i gruppi, ad eccezione di alcuni sierotipi nel gruppo di Synflorix per i quali le risposte erano superiori (6B) o inferiori (4, 9V e 18C). Allo stesso modo, la percentuale di soggetti che avevano raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  e i GMTs OPA, due mesi dopo

la seconda dose, erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini, con l'eccezione di 6B e 19F per i quali le risposte sono state maggiori nel gruppo di Synflorix.

Nel secondo studio, è stata comparata l'immunogenicità dopo due o tre dosi di Synflorix. Sebbene non ci sia stata una differenza significativa nelle percentuali dei due gruppi di soggetti con una concentrazione anticorpale  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) le percentuali di soggetti per i sierotipi 6B e 23F erano inferiori a quelle degli altri sierotipi (tabella 4 e tabella 5). La percentuale di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi in confronto a soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi era inferiore per alcuni sierotipi 6B, 18C e 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% rispettivamente per la schedula a due dosi e 88,9%, 96,2%, 97,7% rispettivamente per la schedula a tre dosi).

In generale, la persistenza della risposta immunitaria fino alla dose di richiamo all'11° mese di età è stata minore nei soggetti con vaccinazione primaria a due dosi. In entrambe le schedule di vaccinazione è stata osservata una risposta al richiamo indicativa della avvenuta immunizzazione primaria, per ogni sierotipo (tabella 4 e tabella 5). Dopo la dose di richiamo nella schedula a due dosi è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  per i sierotipi 5 (87,2% rispetto a 97,5% nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi), e 6B (81,1% rispetto a 90,3%), tutte le altre risposte erano confrontabili.

**Tabella 4: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo**

Anticorpi	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Tabella 5: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a tre dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo.**

Anticorpi	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Nel follow-up del secondo studio, la persistenza di anticorpi a 36-46 mesi di età è stata dimostrata in soggetti che avevano ricevuto una serie primaria a due dosi, seguita da una dose di richiamo con una percentuale di soggetti di almeno l'83,7% che rimanevano sieropositivi per i sierotipi presenti nel

vaccino. Nei soggetti che avevano ricevuto una serie di vaccinazione primaria a tre dosi seguita da una dose di richiamo una percentuale di soggetti, di almeno 96,5% rimaneva sieropositiva per i sierotipi presenti nel vaccino. Una singola dose di Synflorix, somministrata durante il 4° anno di vita, come dose challenge GMCs anticorpali (ELISA) simili, qualora vengano misurate 7-10 giorni dopo la dose challenge in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi e in soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Tali livelli sono stati superiori a quelli osservati dopo la dose challenge in soggetti non sottoposti a vaccinazione primaria. L'aumento delle GMCs degli anticorpi (ELISA) e i GMTs OPA, pre e post vaccinazione, è stato simile anche nei soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi a quello osservato nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Questi risultati sono indicativi della memoria immunologica in soggetti già vaccinati per tutti i sierotipi di vaccino.

Le conseguenze cliniche delle risposte immunitarie inferiori successive alla vaccinazione primaria ed al richiamo, osservate dopo la schedula di immunizzazione primaria a due dosi non sono note.

#### Bambini più grandi di età e bambini, precedentemente non vaccinati

Le risposte immunitarie sono state valutate in due studi clinici in bambini più grandi di età precedentemente non vaccinati.

Uno studio clinico ha valutato la vaccinazione in bambini di 7-11 mesi, di 12-23 mesi e di 2-5 anni di età.

Nel gruppo di 7-11 mesi i bambini hanno ricevuto due dosi primarie seguite da una dose di richiamo nel secondo anno di età. Le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo di Synflorix in questo gruppo di età erano generalmente simili a quelle osservate dopo una dose di richiamo in bambini che avevano ricevuto la vaccinazione primaria a tre dosi entro i 6 mesi di età.

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini di 12-23 mesi di età era confrontabile a quella ottenuta dopo tre dosi in neonati, ad eccezione dei ceppi 18C e 19F le cui risposte erano superiori nei bambini di 12-23 mesi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo 2 dosi in bambini di 12-23 mesi.

Nel gruppo di 2-5 anni, dove i bambini hanno ricevuto 1 dose di Synflorix, le GMC anticorpali valutate con ELISA per 6 dei 10 sierotipi del vaccino erano simili a quelle raggiunte a seguito di un programma di vaccinazione di 3 dosi nei neonati mentre erano inferiori per 4 dei 10 sierotipi vaccinali (sierotipi 1, 5, 14 e 23F) rispetto a quelle raggiunte a seguito di una schedula di vaccinazione a 3-dosi nei neonati.

Le GMT OPA erano simili o superiori a seguito di una singola dose rispetto ad un ciclo primario a tre dosi nei neonati, tranne che per il sierotipo 5.

Il secondo studio clinico ha dimostrato che la somministrazione di 2 dosi con un intervallo di 2 mesi a partire dai 36-46 mesi di età ha comportato delle GMCs degli anticorpi ELISA e delle GMCs OPA più alte rispetto a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi per ciascun sierotipo vaccinale. La proporzione di soggetti con una concentrazione anticorpale ELISA  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  o un titolo OPA  $\geq 8$  per ciascun sierotipo vaccinale era comparabile o più elevata nel gruppo considerato rispetto ai neonati vaccinati con una vaccinazione primaria a 3 dosi.

Non è stata studiata la persistenza anticorpale a lungo termine dopo la somministrazione di un ciclo primario in neonati seguita dal richiamo, o dopo un'immunizzazione primaria a due dosi in bambini più grandi.

In uno studio clinico è stato dimostrato che Synflorix può essere somministrato in sicurezza come dose di richiamo nel secondo anno di vita a bambini che abbiano ricevuto tre dosi di vaccinazione primaria di Prevenar 7-valente.

Questo studio ha dimostrato che le risposte immunitarie contro i sette sierotipi comuni erano confrontabili a quelle sviluppate da una dose di richiamo di Prevenar 7-valente. Tuttavia i bambini che avevano ricevuto Prevenar 7-valente per il ciclo di immunizzazione primaria non sarebbero immunizzati contro i sierotipi addizionali contenuti in Synflorix (1, 5 e 7F). Pertanto il grado e la

durata della protezione contro la malattia pneumococcica invasiva e l'otite media dovuta a questi tre sierotipi in bambini di questo gruppo di età che abbiano ricevuto una dose singola di Synflorix non possono essere previsti.

### 5. Dati di immunogenicità in neonati prematuri

Dopo un ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi a 2, 4, 6 mesi di età è stata valutata l'immunogenicità di Synflorix in neonati molto prematuri (periodo di gestazione di 27-30 settimane) (n = 42), prematuri (periodo di gestazione di 31-36 settimane) (N = 82) e a termine (periodo di gestazione > 36 settimane) (N = 132 bambini). A seguito di una quarta dose (dose di richiamo) è stata valutata l'immunogenicità a 15 e fino a 18 mesi d'età in 44 neonati molto prematuri, 69 prematuri e 127 neonati a termine.

Un mese dopo la vaccinazione primaria (cioè dopo la terza dose), almeno il 92,7% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) e almeno l'81,7% ha raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino, ad eccezione del sierotipo 1 (almeno 58,8% con titoli OPA  $\geq 8$ ). Sono stati osservati per tutti i neonati simili livelli di GMCs anticorpali e GMTs OPA, ad eccezione di livelli inferiori di GMCs anticorpali per i sierotipi 4, 5 e 9V in neonati molto prematuri e per il sierotipo 9V in prematuri e livelli inferiori di GMT OPA per il sierotipo 5 in neonati molto prematuri. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

Un mese dopo la dose di richiamo sono stati osservati per tutti i sierotipi incrementi dei livelli di GMCs anticorpali (ELISA) e di GMTs OPA, che sono indicativi della memoria immunologica. Sono stati osservati simili livelli di GMC anticorpali e GMTs OPA per tutti i bambini tranne un minore livello GMT OPA per il sierotipo 5 nei neonati molto prematuri. Complessivamente, almeno il 97,6% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) e almeno il 91,9% ha conseguito titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synflorix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per malattie causate da *Streptococcus pneumoniae* e per l'otite media acuta causata dall'*Haemophilus influenzae* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è disponibile per i vaccini.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi condotti con una formulazione di vaccino 11-valente, rappresentativa del Synflorix non hanno rivelato uno speciale rischio per gli esseri umani sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, e di tossicità per dose singola e ripetuta.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile). Confezioni da 1, 10 o 100.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione del flaconcino, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 Marzo 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Synflorix sospensione iniettabile in contenitore multidose.  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato	0,5 milligrammi Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da <i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile) proteina vettrice	9-16 microgrammi
<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice	5-10 microgrammi
<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice	3-6 microgrammi

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero di dosi per fiala.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniettabile).  
Il vaccino è una sospensione bianca torbida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età. Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro gli specifici sierotipi dello pneumococco.

L'impiego di Synflorix deve seguire le raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto sulle patologie pneumococchiche in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia nelle diverse aree geografiche.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Per Synflorix, le modalità di immunizzazione devono basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

### Bambini dalle 6 settimane ai 6 mesi di età

#### *Serie Primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata per garantire una protezione ottimale è costituita da quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste in tre dosi con la prima dose somministrata generalmente al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata a partire da sei settimane di età. Si raccomanda una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente tra i 12 e i 15 mesi di età (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

#### *Serie Primaria a due dosi*

In alternativa, quando Synflorix viene somministrato nel contesto di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie composta da tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dall'età di 2 mesi, seguita da una seconda dose due mesi dopo. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafo 5.1).

### Neonati prematuri nati entro 27-36 settimane di gestazione

Nei neonati prematuri nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, la serie di immunizzazione raccomandata consiste in quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria neonatale consiste in tre dosi, con la prima dose somministrata al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una dose di richiamo è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Neonati e bambini di età superiore ai precedenti che non siano stati vaccinati prima:

- Neonati di età compresa tra i 7 e gli 11 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Si raccomanda una terza dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.
- Bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo questo programma di immunizzazione (vedere paragrafo 4.4).
- Bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Synflorix completino l'intero corso di vaccinazione con Synflorix.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Synflorix in bambini sopra i 5 anni di età non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia nei neonati, oppure il muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei bambini più grandi di età.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad una qualsiasi delle proteine vettrici.

Come per altri vaccini, la somministrazione di Synflorix deve essere rimandata nei soggetti con malattie febbrili acute gravi. Tuttavia la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far rinviare la vaccinazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Synflorix non deve in alcuna circostanza essere somministrato per via intravascolare o intradermica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Synflorix.

Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per altri vaccini somministrati per via intramuscolare, Synflorix deve essere usato con cautela negli individui con trombocitopenia o con disturbi della coagulazione in quanto, in questi soggetti, a seguito di somministrazione intramuscolare, possono verificarsi fenomeni emorragici.

Devono essere seguite anche le raccomandazioni ufficiali per le immunizzazioni contro difterite, tetano e *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Le prove disponibili non sono sufficienti a dimostrare che Synflorix fornisca protezione contro sierotipi pneumococcici non inclusi nel vaccino o contro l'*Haemophilus influenzae* non tipizzabile. Synflorix non fornisce protezione contro altri micro-organismi.

Come per qualsiasi vaccino, Synflorix può non proteggere tutti gli individui vaccinati contro la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite o l'otite media causate dai sierotipi contenuti nel vaccino. Ci si attende che la protezione contro l'otite media causata dai sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino e la protezione contro la polmonite siano sostanzialmente inferiori alla protezione contro la malattia invasiva. Dal momento che l'otite media e la polmonite sono causate da vari micro-organismi diversi dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* contenuti nel vaccino, ci si attende che la protezione globale contro queste malattie sia limitata (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici Synflorix ha evocato una risposta immunitaria verso tutti i dieci sierotipi inclusi nel vaccino, tuttavia l'ampiezza di tali risposte varia fra i diversi sierotipi. La risposta immunitaria funzionale ai sierotipi 1 e 5 è stata di entità minore alla risposta contro tutti gli altri sierotipi del vaccino. Non è noto se questa risposta immunitaria funzionale minore contro i sierotipi 1 e 5 si traduca in una minore efficacia protettiva contro la malattia invasiva, la polmonite o l'otite media causate da questi sierotipi (vedere paragrafo 5.1).

Synflorix è indicato per l'utilizzo nei bambini dalle 6 settimane fino ai 5 anni di età. I bambini devono ricevere il regime posologico di Synflorix appropriato per la loro età al momento di iniziare i cicli di vaccinazione (vedere paragrafo 4.2). Non sono ancora disponibili dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con età superiore ai 5 anni.

I bambini con una risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di una terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta alla vaccinazione.

Non sono ancora disponibili per Synflorix dati di sicurezza e di immunogenicità nei bambini con aumentato rischio di infezioni pneumococciche (anemia a cellule falciformi, disfunzione splenica congenita e acquisita, pazienti infetti da HIV, tumore maligno, sindrome nefrosica). La vaccinazione in gruppi ad alto rischio deve essere considerata su base individuale (vedere paragrafo 4.2).

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini dai 12-23 mesi di età è comparabile alla risposta ottenuta dopo tre dosi nei neonati (vedere paragrafo 5.1). Non è stata valutata la risposta immunitaria alla dose di richiamo dopo due dosi in bambini di 12-23 mesi, ma potrebbe essere necessaria una dose di richiamo per assicurare una protezione individuale ottimale.

Tuttavia, il ciclo a 2 dosi potrebbe non essere sufficiente per ottenere una protezione ottimale in bambini di 12-23 mesi con elevato rischio di malattia pneumococcica (quali bambini affetti da anemia falciforme, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche o che sono immunocompromessi). In questi bambini deve essere somministrato un vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente in età pari o superiore ai due anni, laddove raccomandato. L'intervallo tra la somministrazione del vaccino coniugato pneumococcico (Synflorix) e del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non ci sono dati disponibili ad indicare se la somministrazione del vaccino polisaccaridico pneumococcico ai bambini immunizzati con Synflorix come ciclo primario, possa determinare una iporesponsività a seguito della somministrazione di ulteriori dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico o coniugato.

Una somministrazione profilattica di antipiretici prima o immediatamente dopo la somministrazione di vaccini può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili successivi alla vaccinazione. Tuttavia i dati suggeriscono che l'uso del paracetamolo per la prevenzione della febbre potrebbe ridurre la risposta immunitaria a Synflorix. Rimane sconosciuta la rilevanza clinica di questa osservazione, così come l'impatto degli antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria a Synflorix.

L'utilizzo di medicinali di profilassi antipiretica è raccomandato:

- per tutti i bambini che hanno ricevuto Synflorix simultaneamente con vaccini contenenti pertosse a cellula intera a causa di più elevati tassi di reazioni febbrili (vedere paragrafo 4.8)
- per bambini con convulsioni o con una precedente storia di convulsioni febbrili

Il trattamento con antipiretici deve essere iniziato in accordo alle linee guida locali.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Uso con altri vaccini

Synflorix può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati [incluso DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vaccino pertossico difterico-tetanico-acellulare (DTPa), vaccino per l'epatite B (HBV), vaccino polio inattivato (IPV), vaccino Haemophilus influenzae di tipo b (Hib), vaccino pertossico difterico-tetanico a cellula intera (DTPw), vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), vaccino per la varicella (V), vaccino meningococcico sierogruppo C coniugato (CRM<sub>197</sub> e coniugati TT), vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato), vaccino polio orale (OPV) e vaccino rotavirus orale. Vaccini iniettabili differenti devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza dei vaccini co-somministrati erano invariati, ad eccezione della risposta al poliovirus inattivato tipo 2, per il quale sono stati osservati negli studi clinici risultati non coerenti (intervallo della sieroprotezione dal 78% al 100%). Inoltre quando il vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y (TT coniugato) veniva somministrato contemporaneamente con una dose di richiamo di Synflorix durante il secondo

anno di vita in bambini sottoposti a vaccinazione primaria con 3 dosi di Synflorix, sono state osservate medie geometriche delle concentrazioni di anticorpi (GMC) e medie geometriche dei titoli del test di opsonofagocitosi (OPA GMT) inferiori per quanto concerne un sierotipo pneumococcico (18 C). Non si è osservato un impatto della co-somministrazione sugli altri nove sierotipi pneumococcici. Si è osservato un aumento della risposta anticorpale agli antigeni Hib-TT coniugato, difterici e tetanici. La rilevanza clinica delle osservazioni sopra riportate non è nota.

#### Uso con medicinali immunosoppressivi sistemici

Come con altri vaccini, ci si può attendere che una risposta immunitaria adeguata possa non essere ottenuta in pazienti che stanno ricevendo un trattamento immunosoppressivo.

#### Uso concomitante alla somministrazione profilattica di antipiretici

Vedere paragrafo 4.4.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Synflorix non è indicato per l'utilizzo negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uomo durante la gravidanza o l'allattamento né studi di riproduzione animale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non rilevante.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

Gli studi clinici hanno documentato la somministrazione di 21.120 dosi di Synflorix come vaccinazione primaria in 7.166 bambini sani e 137 neonati prematuri. Inoltre, 5.848 bambini e 116 neonati prematuri hanno ricevuto un richiamo di Synflorix nel secondo anno di vita.

La sicurezza è stata inoltre valutata in 435 bambini dai 2 ai 5 anni di età non vaccinati precedentemente di cui 285 soggetti hanno ricevuto 2 dosi di Synflorix.

In tutti gli studi, Synflorix è stato somministrato contemporaneamente con i vaccini raccomandati nell'età infantile.

Nei neonati, le più comuni reazioni avverse osservate dopo la vaccinazione primaria erano dolore al sito di iniezione e irritabilità che si sono verificate rispettivamente dopo circa il 37,1% e il 50,8% di tutte le dosi somministrate.

Dopo la vaccinazione di richiamo le reazioni avverse più comuni erano ancora dolore al sito di iniezione ed irritabilità che si sono verificate in circa il 50,3% ed il 52,3% delle dosi, rispettivamente. La maggior parte di queste reazioni erano di gravità da lieve a moderata e di non lunga durata.

Non è stato notato un aumento nell'incidenza o nella gravità delle reazioni avverse con le dosi progressive nel ciclo di vaccinazione primaria..

La reattogenicità era simile nei neonati di età < ai 12 mesi e nei bambini di età > ai 12 mesi ad eccezione del dolore al sito di iniezione per il quale l'incidenza aumentava con l'aumentare dell'età: il dolore era riportato da più del 37% dei neonati di età < ai 12 mesi e da più del 60% dei bambini di età > ai 12 mesi.

A seguito della vaccinazione di richiamo i bambini di età superiore ai 12 mesi sperimentano con maggiore facilità reazioni al sito di iniezione come l'eruzione cutanea (non comune) ed il pianto anormale (non comune) rispetto ai tassi di incidenza di tali reazioni avverse osservati in bambini durante la serie primaria delle vaccinazioni con Synflorix.

La reattogenicità era più elevata nei bambini che hanno ricevuto in concomitanza vaccini pertossici a cellula intera. In uno studio clinico bambini hanno ricevuto Synflorix (N=603) o Prevenar 7-valente (N=203) in concomitanza con un vaccino contenente DTPw. Dopo il ciclo di vaccinazione primaria, era stata riportata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  e  $>39^{\circ}\text{C}$  rispettivamente nel 86,1% e 14,7% dei bambini che hanno ricevuto Synflorix e nel 82,9% e 11,6% dei bambini vaccinati con Prevenar 7-valente.

In studi clinici di confronto, l'incidenza degli eventi avversi locali e generali riportati entro 4 giorni dopo ogni dose vaccinale era all'interno dello stesso intervallo come dopo la vaccinazione con Prevenar 7-valente.

### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse (per tutti i gruppi di età) considerate come almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione, sono di seguito riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune:	( $\geq 1/10$ )
Comune:	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune:	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raro:	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Molto raro:	( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Studi Clinici</b>		
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni allergiche (quali dermatite allergica, dermatite atopica, eczema)
	Molto raro	Angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Raro	Pianto anormale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Raro	Convulsioni (incluse convulsioni febbrili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$ settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore, arrossamento, gonfiore al sito di iniezione, febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Comune	Reazioni al sito di iniezione come indurimento al sito di iniezione, febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come ematoma al sito di iniezione, emorragia e nodulo
<i>Reazioni avverse aggiuntive segnalate dopo la vaccinazione di richiamo successiva ad una serie di vaccinazione primaria e/o ad una vaccinazione di recupero:</i>		
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea (età da 2 a 5 anni)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea (età da 2 a 5 anni)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni)
	Non comune	Reazioni al sito di iniezione come prurito, febbre rettale $> 40^{\circ}\text{C}$ (età $< 2$ anni), febbre rettale $> 39^{\circ}\text{C}$ (età da 2 a 5 anni), gonfiore diffuso dell'arto sede di iniezione, talvolta con interessamento dell'articolazione adiacente

Esperienza successive alla commercializzazione		
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Raro	Episodio ipotónico-iporesponsivo

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL52

#### Dati epidemiologici

I 10 sierotipi pneumococcici inclusi in questo vaccino rappresentano i principali sierotipi che causano malattia in Europa e coprono approssimativamente dal 56% al 90% delle malattie pneumococciche invasive (MPI note come IPD) in bambini con età < 5 anni. In questo gruppo di età, i sierotipi 1, 5 e 7F rappresentano una percentuale variabile dal 3,3% al 24,1% della malattia pneumococcica invasiva in base al paese ed al periodo di tempo analizzato.

La polmonite di differenti eziologie è la causa principale della morbidità e mortalità infantile a livello globale. Negli studi prospettici, lo *Streptococcus pneumoniae* è stato ritenuto responsabile del 30-50% dei casi di polmonite.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia comune nell'età infantile con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili per il 60-70% degli episodi clinici di OMA. *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus Influenzae* non-tipizzabile (NTHi) sono le cause più frequenti di OMA batterica nel mondo.

1. Malattia pneumococcica invasiva (che include sepsi, meningite, polmonite batteriemia e batteriemia)

#### Non-inferiorità immunologica a Prevenar 7-valente

La valutazione dell'efficacia potenziale contro l'IPD, precedente all'autorizzazione all'immissione in commercio, era basata sul confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni tra Synflorix e un altro vaccino pneumococcico coniugato per il quale è stata valutata in precedenza l'efficacia protettiva (cioè Prevenar 7-valente), come raccomandato dall'OMS. Erano anche valutate le risposte immunitarie agli altri tre sierotipi contenuti in Synflorix.

In uno studio di confronto diretto con Prevenar 7-valente, è stata dimostrata la non-inferiorità della risposta immunitaria di Synflorix misurata tramite ELISA per tutti i sierotipi, ad eccezione dei sierotipi 6B e 23F (la differenza tra gruppi del limite superiore degli intervalli di confidenza calcolati al 96,5% era >10%) (Tabella 1). Per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente il 65,9% e l'81,4% dei neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi hanno raggiunto la soglia anticorpale (cioè 0,20 µg/ml) un mese dopo la terza dose di Synflorix verso rispettivamente il 79,0% e il 94,1%, dopo la terza dose di Prevenar 7-valente. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara, dal momento che è stato osservato che Synflorix è efficace contro la malattia pneumococcica invasiva causata dal sierotipo 6B (vedere Tabella 2) in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato per gruppi.

La percentuale di vaccinati che ha raggiunto la soglia per i tre sierotipi addizionali in Synflorix (1,5 e 7F) era rispettivamente il 97,3%, il 99,0% ed il 99,5% ed era valida almeno quanto la risposta aggregata del Prevenar 7-valente contro i 7 sierotipi comuni (95,8%).

**Tabella 1: analisi di confronto tra Prevenar 7-valente e Synflorix relativamente alla percentuale di soggetti con concentrazione anticorpale  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la terza dose**

Anticorpi	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Differenze in $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (Prevenar 7-valente meno SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% IC	
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

Le concentrazioni geometriche medie (GMCs) degli anticorpi dopo la vaccinazione primaria ottenute con Synflorix contro i sette sierotipi comuni erano minori rispetto a quelle ottenute con Prevenar 7-valente. Le GMCs prima del richiamo (da 8 a 12 mesi dopo l'ultima dose primaria) erano generalmente equivalenti per i due vaccini. Dopo la dose di richiamo le GMCs ottenute con Synflorix erano minori per la maggior parte dei sette sierotipi in comune con Prevenar 7-valente.

Nel medesimo studio Synflorix ha dimostrato di indurre la protezione di anticorpi funzionali nei confronti di tutti i sierotipi del vaccino. Per ciascuno dei sette sierotipi in comune, dall'87,7% al 100% dei vaccinati con Synflorix ed al 91,1% al 100% dei vaccinati con Prevenar 7-valente ha raggiunto un titolo OPA  $\geq 8$  un mese dopo la terza dose. La differenza fra entrambi i vaccini in termini di percentuale di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  era  $< 5\%$  per tutti i sierotipi in comune, inclusi 6B e 23F. I titoli anticorpali geometrici medi (GMTs) OPA dopo la vaccinazione primaria e dopo il richiamo ottenuti con Synflorix erano minori rispetto a quelli ottenuti con Prevenar 7-valente per i sette sierotipi in comune, eccetto per il sierotipo 19F.

Per i sierotipi 1, 5 e 7F, la percentuale di vaccinati con Synflorix che raggiungeva un titolo OPA  $\geq 8$  era rispettivamente il 65,7%, il 90,9% ed il 99,6% dopo il ciclo di vaccinazione primaria e il 91,0%, 96,3% e 100% dopo la dose di richiamo. La risposta OPA per i sierotipi 1 e 5 era di entità minore alla risposta di ogni altro sierotipo. Le implicazioni di questi riscontri per l'efficacia protettiva rimangono sconosciute. La risposta al sierotipo 7F era all'interno dello stesso intervallo come per gli altri sette sierotipi in comune tra i due vaccini.

La somministrazione di una quarta dose (dose di richiamo) nel secondo anno di vita ha evocato una risposta anticorpale anamnesticamente misurata mediante i test ELISA e OPA per i 10 sierotipi inclusi nel vaccino, dimostrando così l'induzione di una memoria immunitaria dopo il ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi.

#### Efficacia protettiva contro la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) in uno studio clinico

In uno studio clinico di larga scala di fase III/IV, in doppio cieco controllato, randomizzato per gruppi, condotto in Finlandia (FinIP), 30.528 bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento e 15.449 bambini di età dai 7 ai 18 mesi all'arruolamento, sono stati posti sotto osservazione per malattia invasiva per una media di 25 e 28 mesi rispettivamente ed inclusi in una analisi di efficacia. I bambini erano arruolati in 78 gruppi nell'ambito dello studio. I gruppi erano randomizzati in 4 raggruppamenti secondo le due schedule di vaccinazione infantile (scheda primaria a 2 dosi o a 3 dosi seguite da una dose di richiamo: schedule 2+1 o 3+1) che ricevevano o Synflorix (52 gruppi) o vaccini antiepatite come controllo (26 gruppi).

#### Efficacia nella coorte dei bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento

L'efficacia del vaccino (VE) è stata dimostrata nel prevenire la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) confermata mediante coltura, dovuta a sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino, quando



Synflorix veniva somministrato a bambini sia con la schedula 2+1 che con la schedula 3+1 (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Numero di casi di IPD dovuti a sierotipi presenti nel vaccino ed efficacia del vaccino in bambini di età inferiore ai 7 mesi all'arruolamento che abbiano ricevuto almeno una dose di vaccino (coorte totale dei bambini vaccinati)**

Tipo di IPD	N. di casi di IPD			VE (95% IC)	
	Synflorix Schedula 3+1 (N=10.273)	Synflorix Schedula 2+1 (N=10.054)	Controlli (HBV) <sup>(2)</sup> (N=10.201)	Schedula 3+1	Schedula 2+1
IPD <sup>(1)</sup> da sierotipi del vaccino	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)
IPD da sierotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)
IPD da sierotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)

IPD Malattia Pneumococcica Invasiva

VE Efficacia del Vaccino

N Numero di soggetti per gruppo

IC Intervallo di Confidenza

(1) A parte i sierotipi 6B e 14, i casi di IPD dovuti a sierotipi del vaccino confermati mediante coltura includevano 7F (1 caso nei gruppi Synflorix con la schedula 2+1), 18C, 19F e 23F (1 caso di ciascun ceppo nei gruppi di controllo).

(2) i due raggruppamenti dei gruppi dei bambini di controllo erano esaminati cumulativamente

(3) valore di  $p < 0,0001$

(4) valore di  $p = 0,0009$

L'efficacia complessiva osservata (VE) contro la IPD confermata mediante coltura era del 100% (95% IC, 85,6-100%; 0 casi verso 14 casi) per la schedula 3+1, 85,8% (95% IC, 49,1-97,8%; 2 casi verso 14 casi) per la schedula 2+1 e 93,0% (95% IC, 74,9-98,9%; 2 casi verso 14 casi) indipendentemente dalla schedula di vaccinazione primaria.

#### Efficacia a seguito della vaccinazione di recupero

Nelle coorti di recupero, bambini di età fra i 7 e gli 11 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano Synflorix o vaccino contro l'epatite B secondo una schedula di vaccinazione primaria a 2 dosi seguita da una dose di richiamo ed i bambini di età dai 12 ai 18 mesi al momento della somministrazione della prima dose di vaccino, ricevevano 2 dosi o di Synflorix o di vaccino anti-epatite A.

Fra i 15.449 bambini nelle coorti di vaccinazione di recupero, non si sono verificati casi di IPD confermata da coltura nei gruppi trattati con Synflorix mentre nei gruppi di controllo sono stati osservati 5 casi di IPD da sierotipi contenuti nel vaccino (sierotipi 4, 6B, 7F, 14 e 19F).

#### Efficacia protettiva contro la IPD nella sorveglianza post-marketing

In Quebec, Canada, Synflorix è stato introdotto nel programma di immunizzazione dell'infanzia (2 dosi primarie in bambini di età inferiore ai 6 mesi ed una dose di richiamo a 12 mesi) successivamente all'impiego per 4,5 anni di un vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, Prevenar. Sulla base di una sorveglianza di 1,5 anni dopo l'introduzione di Synflorix, con una copertura del 90% nel gruppo di età eligibile per il vaccino, è stata osservata una diminuzione della incidenza della IPD dovuta ai sierotipi contenuti nel vaccino (in gran parte dovuta a modifiche nella malattia da sierotipo 7F) senza un concomitante aumento dell'incidenza nella IPD dovuta a sierotipi non vaccinali.

Complessivamente, l'incidenza di IPD era di 35/100.000 persone per anno nelle coorti esposte a Synflorix e 64/100.000 persone per anno in quelle esposte al vaccino pneumococcico coniugato 7-

valente, Prevenar, il che rappresenta una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,03$ ). Un rapporto diretto di causa-effetto non può essere desunto da studi osservazionali di tal tipo.

## 2. Polmonite

L'efficacia contro la polmonite è stata valutata in uno studio clinico di larga scala, randomizzato, in doppio cieco (Studio Clinico sulla Otite Media e la Polmonite – COMPAS) condotto in America Latina. 23.738 bambini sani hanno ricevuto o Synflorix oppure un vaccino di controllo anti-epatite B a 2, 4 e 6 mesi di età, seguito rispettivamente da Synflorix o da un vaccino di controllo anti-epatite A dai 15 ai 18 mesi di età. La durata media del follow up a partire dalla seconda settimana successiva alla terza dose nella coorte secondo il protocollo (ATP) era 23 mesi (intervallo da 0 a 34 mesi) per l'analisi ad interim e 30 mesi (intervallo da 0 a 44 mesi) per l'analisi di fine studio. Alla fine di questo periodo di follow up, analisi ad interim o fine studio, l'età media era 29 mesi (intervallo da 4 a 41 mesi) e 36 mesi (intervallo da 4 a 50 mesi), rispettivamente. La proporzione dei soggetti che ricevevano la dose di richiamo nella coorte ATP era il 92,3% in entrambe le analisi.

L'efficacia di Synflorix contro i primi episodi di Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) di probabile origine batterica, che si verificavano dopo le 2 settimane successive alla somministrazione della 3<sup>a</sup> dose, è stata dimostrata nella coorte ATP ( $p \leq 0,002$ ) nella analisi ad interim (guidata dal manifestarsi dell'evento: obiettivo primario).

La CAP di probabile origine batterica (B-CAP) è definita come casi di CAP confermata radiologicamente in presenza di consolidamento alveolare/versamento pleurico nella radiografia del torace, oppure con infiltrati non alveolari ma con proteina C reattiva (CRP)  $\geq 40$  mg/L.

L'efficacia del vaccino contro la B-CAP, osservata all'analisi ad interim, è presentata di seguito (tabella 3).

**Tabella 3: Numero e percentuali di soggetti con primi episodi di B-CAP che si sono verificati a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose di Synflorix oppure di vaccino di controllo ed efficacia del vaccino (coorte ATP)**

Synflorix N=10.295		Vaccino di controllo N=10.201		Efficacia del vaccino
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% IC: 7,7; 34,2)

N numero di soggetti per gruppo

n/% numero/percentuale di soggetti che riporta un primo episodio di B-CAP in qualsiasi momento a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose

IC Intervallo di Confidenza

Nella analisi ad interim (coorte ATP), l'efficacia del vaccino contro i primi episodi di CAP con consolidamento alveolare o versamento pleurico (C-CAP, definizione OMS) era 25,7% (95% IC: 8,4; 39,6) e contro i primi episodi CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia era 6,7% (95% IC: 0,7; 12,3).

All'analisi di fine studio (coorte ATP), l'efficacia del vaccino (primi episodi) contro la B-CAP era 18,2% (95% IC: 4,1; 30,3), contro la C-CAP 22,4% (95% IC: 5,7; 36,1) e contro la CAP clinicamente sospetta riferita per radiografia 7,3% (95% IC: 1,6; 12,6). L'efficacia era il 100% (95% IC: 41,9; 100) contro la polmonite pneumococcica batteriemia o l'empitema dovuti a sierotipi presenti nel vaccino. La protezione contro la B-CAP prima della dose di richiamo ed al momento della dose di richiamo o successivamente, era 13,6% (95% IC: -11,3; 33,0) e 21,7% (95% IC: 3,4; 36,5) rispettivamente. Per la C-CAP essa era 15,1% (95% IC: -15,5; 37,6) e 26,3% (95% IC: 4,4; 43,2) rispettivamente.

La riduzione in B-CAP e C-CAP era superiore in bambini di età < 36 mesi (efficacia del vaccino 20,6% (95% IC: 6,5; 32,6) e 24,2% (95% IC: 7,4; 38,0) rispettivamente). I risultati dell'efficacia del

vaccino in bambini di età > 36 mesi suggeriscono un declinare della protezione. La persistenza della protezione contro la B-CAP e la C-CAP nell'età superiore ai 36 mesi non è attualmente stabilita.

I risultati dello studio COMPAS che è stato condotto in America Latina, devono essere interpretati con cautela a causa delle possibili differenze nella epidemiologia della polmonite in differenti localizzazioni geografiche.

### 3. Otite media acuta (OMA)

In un ampio studio randomizzato in doppio cieco di efficacia clinica sull'otite media pneumococcica (POET) condotto nella Repubblica Ceca ed in Slovacchia, 4.968 neonati hanno ricevuto un vaccino sperimentale 11-valente (11 Pn-PD) contenente i 10 sierotipi di Synflorix (unitamente al sierotipo 3 per il quale non è stata dimostrata l'efficacia) o un vaccino di controllo (vaccino per l'epatite A) secondo una schedula vaccinale a 3, 4, 5 e 12-15 mesi.

L'efficacia del vaccino 11Pn-PD contro il primo verificarsi di un episodio di OMA dovuto ad un sierotipo presente nel vaccino era del 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). L'efficacia sierotipo specifica contro il primo episodio di OMA era dimostrata per i sierotipi 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Per altri sierotipi del vaccino il numero di casi di OMA era troppo limitato per consentire di trarre qualsiasi conclusione circa l'efficacia. L'efficacia contro qualsiasi episodio di OMA dovuto a qualsiasi sierotipo pneumococcico era del 51,5% (IC 95%: 36,8;62,9). In questo studio non è stato osservato un aumento nell'incidenza di OMA dovuto ad altri batteri patogeni o sierotipi non vaccinali. L'efficacia stimata del vaccino contro qualsiasi episodio clinico di otite media indipendentemente dall'eziologia era il 33,6% (95% IC: 20,8; 44,3).

Sulla base del bridging immunologico della risposta funzionale al vaccino (OPA) di Synflorix con la formulazione 11-valente usata nello studio POET, ci si attende che Synflorix fornisca una efficacia protettiva comparabile contro la OMA pneumococcica.

### 4. Dati aggiuntivi di Immunogenicità

#### Bambini di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

##### *Schedula primaria a tre dosi*

Un totale di otto studi, condotti in vari Paesi Europei, in Cile e nelle Filippine, hanno valutato l'immunogenicità di Synflorix dopo una serie primaria a tre dosi (N=3.089) secondo differenti schedule di vaccinazione (6-10-14 settimane, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 mesi di età). Una quarta dose (richiamo) veniva somministrata in sei studi clinici a 1.976 soggetti. In generale per le differenti schedule, sono state osservate risposte vaccinali comparabili, sebbene sia stata osservata una risposta immunitaria di un livello superiore per la schedula a 2-4-6 mesi.

##### *Schedula primaria a due dosi*

L'immunogenicità di Synflorix dopo una schedula di vaccinazione primaria a due dosi in soggetti con età inferiore ai 6 mesi è stata valutata in due studi clinici.

Nel primo studio, in un'analisi a posteriori, è stata confrontata l'immunogenicità dopo due mesi dalla seconda dose di Synflorix con Prevenar 7-valente e le percentuali di soggetti con una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA) erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini ad eccezione dei sierotipi 6B (64,1% per Synflorix e il 30,7% per Prevenar7-valente) e 18C (87,1% per Synflorix e 97,6% per Prevenar7-valente).

Le GMCs degli anticorpi sono risultate simili in entrambi i gruppi, ad eccezione di alcuni sierotipi nel gruppo di Synflorix per i quali le risposte erano superiori (6B) o inferiori (4, 9V e 18C). Allo stesso modo, la percentuale di soggetti che avevano raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  e i GMTs OPA, due mesi dopo

la seconda dose, erano nel medesimo intervallo per ciascuno dei sierotipi comuni ad entrambi i vaccini, con l'eccezione di 6B e 19F per i quali le risposte sono state maggiori nel gruppo di Synflorix.

Nel secondo studio, è stata comparata l'immunogenicità dopo due o tre dosi di Synflorix. Sebbene non ci sia stata una differenza significativa nelle percentuali dei due gruppi di soggetti con una concentrazione anticorpale  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) le percentuali di soggetti per i sierotipi 6B e 23F erano inferiori a quelle degli altri sierotipi (tabella 4 e tabella 5). La percentuale di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi in confronto a soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi era inferiore per alcuni sierotipi 6B, 18C e 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% rispettivamente per la schedula a due dosi e 88,9%, 96,2%, 97,7% rispettivamente per la schedula a tre dosi).

In generale, la persistenza della risposta immunitaria fino alla dose di richiamo all'11° mese di età è stata minore nei soggetti con vaccinazione primaria a due dosi. In entrambe le schedule di vaccinazione è stata osservata una risposta al richiamo indicativa della avvenuta immunizzazione primaria, per ogni sierotipo (tabella 4 e tabella 5). Dopo la dose di richiamo nella schedula a due dosi è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti con titoli OPA  $\geq 8$  per i sierotipi 5 (87,2% rispetto a 97,5% nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi), e 6B (81,1% rispetto a 90,3%), tutte le altre risposte erano confrontabili.

**Tabella 4: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo**

Anticorpi	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Tabella 5: Percentuale di soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a tre dosi con concentrazioni anticorpali  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo il richiamo.**

Anticorpi	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Dopo vaccinazione primaria			Dopo il richiamo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Nel follow-up del secondo studio, la persistenza di anticorpi a 36-46 mesi di età è stata dimostrata in soggetti che avevano ricevuto una serie primaria a due dosi, seguita da una dose di richiamo con una percentuale di soggetti di almeno l'83,7% che rimanevano sieropositivi per i sierotipi presenti nel

vaccino. Nei soggetti che avevano ricevuto una serie di vaccinazione primaria a tre dosi seguita da una dose di richiamo una percentuale di soggetti, di almeno 96,5% rimaneva sieropositiva per i sierotipi presenti nel vaccino. Una singola dose di Synflorix, somministrata durante il 4° anno di vita, come dose challenge GMCs anticorpali (ELISA) simili, qualora vengano misurate 7-10 giorni dopo la dose challenge in soggetti con vaccinazione primaria a due dosi e in soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Tali livelli sono stati superiori a quelli osservati dopo la dose challenge in soggetti non sottoposti a vaccinazione primaria. L'aumento delle GMCs degli anticorpi (ELISA) e i GMTs OPA, pre e post vaccinazione, è stato simile anche nei soggetti sottoposti a vaccinazione primaria a due dosi a quello osservato nei soggetti con vaccinazione primaria a tre dosi. Questi risultati sono indicativi della memoria immunologica in soggetti già vaccinati per tutti i sierotipi di vaccino.

Le conseguenze cliniche delle risposte immunitarie inferiori successive alla vaccinazione primaria ed al richiamo, osservate dopo la schedula di immunizzazione primaria a due dosi non sono note.

#### Bambini più grandi di età e bambini, precedentemente non vaccinati

Le risposte immunitarie sono state valutate in due studi clinici in bambini più grandi di età precedentemente non vaccinati.

Uno studio clinico ha valutato la vaccinazione in bambini di 7-11 mesi, di 12-23 mesi e di 2-5 anni di età.

Nel gruppo di 7-11 mesi i bambini hanno ricevuto due dosi primarie seguite da una dose di richiamo nel secondo anno di età. Le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo di Synflorix in questo gruppo di età erano generalmente simili a quelle osservate dopo una dose di richiamo in bambini che avevano ricevuto la vaccinazione primaria a tre dosi entro i 6 mesi di età.

La risposta immunitaria ottenuta dopo due dosi di Synflorix in bambini di 12-23 mesi di età era confrontabile a quella ottenuta dopo tre dosi in neonati, ad eccezione dei ceppi 18C e 19F le cui risposte erano superiori nei bambini di 12-23 mesi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo 2 dosi in bambini di 12-23 mesi.

Nel gruppo di 2-5 anni, dove i bambini hanno ricevuto 1 dose di Synflorix, le GMC anticorpali valutate con ELISA per 6 dei 10 sierotipi del vaccino erano simili a quelle raggiunte a seguito di un programma di vaccinazione di 3 dosi nei neonati mentre erano inferiori per 4 dei 10 sierotipi vaccinali (sierotipi 1, 5, 14 e 23F) rispetto a quelle raggiunte a seguito di una schedula di vaccinazione a 3-dosi nei neonati.

Le GMT OPA erano simili o superiori a seguito di una singola dose rispetto ad un ciclo primario a tre dosi nei neonati, tranne che per il sierotipo 5.

Il secondo studio clinico ha dimostrato che la somministrazione di 2 dosi con un intervallo di 2 mesi a partire dai 36-46 mesi di età ha comportato delle GMCs degli anticorpi ELISA e delle GMCs OPA più alte rispetto a quelle osservate un mese dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi per ciascun sierotipo vaccinale. La proporzione di soggetti con una concentrazione anticorpale ELISA  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  o un titolo OPA  $\geq 8$  per ciascun sierotipo vaccinale era comparabile o più elevata nel gruppo considerato rispetto ai neonati vaccinati con una vaccinazione primaria a 3 dosi.

Non è stata studiata la persistenza anticorpale a lungo termine dopo la somministrazione di un ciclo primario in neonati seguita dal richiamo, o dopo un'immunizzazione primaria a due dosi in bambini più grandi.

In uno studio clinico è stato dimostrato che Synflorix può essere somministrato in sicurezza come dose di richiamo nel secondo anno di vita a bambini che abbiano ricevuto tre dosi di vaccinazione primaria di Prevenar 7-valente.

Questo studio ha dimostrato che le risposte immunitarie contro i sette sierotipi comuni erano confrontabili a quelle sviluppate da una dose di richiamo di Prevenar 7-valente. Tuttavia i bambini che avevano ricevuto Prevenar 7-valente per il ciclo di immunizzazione primaria non sarebbero immunizzati contro i sierotipi addizionali contenuti in Synflorix (1, 5 e 7F). Pertanto il grado e la

durata della protezione contro la malattia pneumococcica invasiva e l'otite media dovuta a questi tre sierotipi in bambini di questo gruppo di età che abbiano ricevuto una dose singola di Synflorix non possono essere previsti.

### 5. Dati di immunogenicità in neonati prematuri

Dopo un ciclo di vaccinazione primaria a tre dosi a 2, 4, 6 mesi di età è stata valutata l'immunogenicità di Synflorix in neonati molto prematuri (periodo di gestazione di 27-30 settimane) (n = 42), prematuri (periodo di gestazione di 31-36 settimane) (N = 82) e a termine (periodo di gestazione > 36 settimane) (N = 132 bambini). A seguito di una quarta dose (dose di richiamo) è stata valutata l'immunogenicità a 15 e fino a 18 mesi d'età in 44 neonati molto prematuri, 69 prematuri e 127 neonati a termine.

Un mese dopo la vaccinazione primaria (cioè dopo la terza dose), almeno il 92,7% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) e almeno l'81,7% ha raggiunto titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino, ad eccezione del sierotipo 1 (almeno 58,8% con titoli OPA  $\geq 8$ ). Sono stati osservati per tutti i neonati simili livelli di GMCs anticorpali e GMTs OPA, ad eccezione di livelli inferiori di GMCs anticorpali per i sierotipi 4, 5 e 9V in neonati molto prematuri e per il sierotipo 9V in prematuri e livelli inferiori di GMT OPA per il sierotipo 5 in neonati molto prematuri. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

Un mese dopo la dose di richiamo sono stati osservati per tutti i sierotipi incrementi dei livelli di GMCs anticorpali ELISA e di GMTs OPA, che sono indicativi della memoria immunologica. Sono stati osservati simili livelli di GMC anticorpali e GMTs OPA per tutti i bambini tranne un minore livello GMT OPA per il sierotipo 5 nei neonati molto prematuri. Complessivamente, almeno il 97,6% dei soggetti ha raggiunto concentrazioni di anticorpi  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) e almeno il 91,9% ha conseguito titoli OPA  $\geq 8$  per tutti i sierotipi presenti nel vaccino.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Synflorix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per malattie causate da Streptococcus pneumoniae e per l'otite media acuta causata dall'Haemophilus influenzae (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è disponibile per i vaccini.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi condotti con una formulazione di vaccino 11-valente, rappresentativa del Synflorix non hanno rivelato uno speciale rischio per gli esseri umani sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, e di tossicità per dose singola e ripetuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura del flaconcino multidose, si raccomanda l'utilizzo immediato. Se non viene utilizzato immediatamente il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 ml di sospensione in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) per 2 dosi. Confezione da 100.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione del flaconcino, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

Quando si utilizza un flaconcino multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere prelevata utilizzando un ago e una siringa sterili; si deve fare attenzione per evitare di contaminare il contenuto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/508/009

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 Marzo 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E**

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals  
10, Tuas South Avenue 8  
Singapore 637421  
Singapore

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
SCATOLA DI SIRINGHE PRERIEMPITE CON O SENZA AGHI, CONFEZIONE DA 1, 10**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synflorix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni dose da 0,5 ml contiene un microgrammo di polisaccaride per i sierotipi 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F, e 3 microgrammi per i sierotipi 4, 18C e 19F.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile

1 siringa preriempita  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite  
10 dosi (0.5 ml)

1 siringa preriempita + 1 ago  
1 dose (0.5 ml)

10 siringhe preriempite + 10 aghi  
10 x 1 dose (0.5 ml)

1 siringa preriempita + 2 aghi  
1 dose (0.5 ml)

50 siringhe preriempite  
50 dosi (0.5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare.  
Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.  
Miscelare bene prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/508/001 – confezione da 1 senza ago

EU/1/09/508/002 – confezione da 10 senza ago

EU/1/09/508/003 – confezione da 1 con 1 ago

EU/1/09/508/004 – confezione da 10 con 10 aghi

EU/1/09/508/005 – confezione da 1 con 2 aghi

EU/1/09/508/010 – confezione da 50 senza ago

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Synflorix sospensione iniettabile in siringa preriempita  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FLACONCINO, CONFEZIONE DA 1, 10, 100**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synflorix sospensione iniettabile  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni dose da 0,5 ml contiene un microgrammo di polisaccaride per i sierotipi 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F, e 3 microgrammi per i sierotipi 4, 18C e 19F.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile

1 flaconcino  
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini  
10 x 1 dose (0.5 ml)

100 flaconcini  
100 x 1 dose (0.5 ml)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare.  
Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.  
Miscelare bene prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/508/006 – confezione da 1

EU/1/09/508/007 – confezione da 10

EU/1/09/508/008 – confezione da 100

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Synflorix sospensione iniettabile  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 dose (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FLACONCINO MULTIDOSE (2 DOSI), CONFEZIONE DA 100**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Synflorix sospensione iniettabile in contenitore multidose  
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni dose da 0,5 ml contiene un microgrammo di polisaccaride per i sierotipi 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F, e 3 microgrammi dei sierotipi 4, 18C e 19F.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile

100 flaconcini MULTIDOSE (2 dosi per flaconcino – 0,5 ml per dose)

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso intramuscolare.  
Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.  
Miscelare bene prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**Deve essere utilizzato entro 6 ore dopo la prima apertura del flaconcino.**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgium

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/508/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI  
ETICHETTA FLA CONCINO MULTIDOSE (2 DOSI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Synflorix iniettabile  
IM

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 dosi (0,5 ml per dose)

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Synflorix sospensione iniettabile in siringa preriempita Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix
3. Come è somministrato Synflorix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synflorix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve**

Synflorix è un vaccino pneumococcico coniugato. Il medico o l'infermiere inietterà questo vaccino al bambino.

**Synflorix è usato per proteggere il bambino dalle 6 settimane ai 5 anni di età contro:** un batterio chiamato '*Streptococcus pneumoniae*'. Questo batterio può causare malattie gravi incluse meningite, sepsi e batteriemia (batteri nel sangue) oltre a infezione dell'orecchio o polmonite.

#### **Come agisce Synflorix**

Synflorix aiuta il corpo umano a formare i propri anticorpi. Gli anticorpi fanno parte del sistema immunitario che protegge il bambino contro queste malattie.

#### **2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix**

##### **Synflorix non deve essere usato se:**

- il bambino ha avuto una reazione allergica (è ipersensibile) ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (vedere elenco al paragrafo 6). Segni di una reazione allergica possono comprendere rash cutaneo pruriginoso, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- il bambino ha un'infezione grave con una temperatura elevata (sopra i 38 gradi centigradi). Se questo avviene, la vaccinazione deve essere posticipata fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non costituisce un problema. Tuttavia ne parli prima con il medico.

Synflorix non deve essere somministrato al bambino se quanto sopra riportato si applica al suo caso. Se non ne è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista prima che il bambino riceva Synflorix.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Prima di somministrare il vaccino controlli con il medico o con il farmacista se:

- il bambino ha problemi di sanguinamento o presenta facilmente lividi.

Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare svenimento in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago, pertanto informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con un'iniezione precedente.

Come per tutti i vaccini, Synflorix può non proteggere completamente tutti i bambini vaccinati.

Synflorix protegge solo contro le infezioni causate dai batteri per i quali il vaccino è stato sviluppato.

I bambini che hanno un sistema immunitario indebolito (dovuto per esempio ad infezione da HIV) potrebbero non ottenere il massimo beneficio da Synflorix.

Se non è sicuro, parli con il medico o con il farmacista prima di usare Synflorix.

### **Altri medicinali e Synflorix**

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche medicinali ottenuti senza una prescrizione o se ha recentemente ricevuto qualsiasi altra vaccinazione. Synflorix può non agire al meglio se il bambino sta assumendo medicinali che ostacolano il sistema immunitario nel combattere le infezioni.

Synflorix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini usati nell'infanzia quali quelli per difterite, tetano e pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, morbillo-parotite-rosolia, varicella, rotavirus orale come anche vaccini meningococcici sierogruppo C e sierogruppi A, C, W-135, Y coniugati. Per ogni vaccino sarà usato un sito differente di iniezione.

Il medico potrà prescrivere il paracetamolo o altri medicinali al bambino prima di somministrare Synflorix per prevenire l'aumento della temperatura corporea. Tale prescrizione potrà contribuire al contenimento di qualche effetto indesiderato di Synflorix. Tuttavia la somministrazione preventiva di paracetamolo al bambino, potrebbe rendere non ottimale la protezione del bambino contro le malattie pneumococciche.

### **Synflorix contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come viene somministrato Synflorix**

### **Come viene somministrato il vaccino**

Synflorix è sempre iniettato nel muscolo, preferibilmente nella coscia o nella parte superiore del braccio.

### **Quante volte viene somministrato**

Di solito il bambino riceverà una serie di 4 iniezioni in accordo alle raccomandazioni ufficiali o potrebbe essere usato un ciclo differente dall'operatore sanitario. È importante seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere per completare la serie delle iniezioni.

- Ogni iniezione verrà somministrata almeno ad un mese di distanza dalla precedente, ad eccezione dell'ultima iniezione che verrà somministrata almeno 6 mesi dopo la terza iniezione.
- La prima iniezione può essere somministrata a partire da 6 settimane di età.
- Verrà informato sulla data in cui il bambino dovrà tornare per la successiva iniezione.

I neonati prematuri riceveranno tre iniezioni con un intervallo di almeno un mese tra una dose e l'altra. Almeno sei mesi dopo l'ultima iniezione, il bambino riceverà un'iniezione aggiuntiva (richiamo).

I bambini di età dai 7 agli 11 mesi riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà somministrata ad almeno un mese di distanza. Una terza iniezione verrà fatta nel secondo anno di vita ad almeno due mesi di distanza.

I bambini di età tra i 12 mesi e i 5 anni riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà fatta ad almeno due mesi di distanza.

### **Se il bambino salta un'iniezione**

Se il bambino salta un'iniezione è importante che lei prenda un altro appuntamento; ciò al fine di favorire un colloquio tra lei e il medico circa i passi necessari per proteggere adeguatamente il bambino.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi con questo medicinale:

**Molto comuni** (che possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione
- temperatura elevata a 38 gradi centigradi o più (febbre)
- sensazione di sonnolenza
- sensazione di irritabilità
- perdita di appetito

**Comuni** (che possono verificarsi fino ad 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- indurimento al sito di iniezione

**Non comuni** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- prurito, coagulazione del sangue, sanguinamento o piccolo indurimento al sito di iniezione
- nausea, diarrea o senso di vomito
- pianto anomalo
- temporanea mancanza di respiro (apnea) se il bambino è nato prematuro (a 28 settimane di gestazione o prima)
- mal di testa
- eruzione cutanea
- gonfiore maggiore di 5 cm nel luogo dove è stata praticata l'iniezione

**Rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino):

- convulsioni senza febbre o dovute a temperatura elevata (febbre)
- orticaria, reazioni allergiche quali allergie cutanee
- collasso (improvvisa insorgenza di flaccidità muscolare), periodi di incoscienza o di mancanza di conoscenza e pallore o colorazione bluastra della pelle.

**Molto rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Reazioni allergiche gravi che possono essere riconosciute da:
  - Eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria)
  - Gonfiore, talvolta del viso o della bocca (angioedema) che causa difficoltà nella respirazione
  - Collasso

Queste reazioni si verificheranno normalmente prima che si abbandoni l'ambulatorio del medico. Tuttavia se il suo bambino sperimenta uno qualsiasi di questi sintomi, contatti urgentemente un medico.

Le dosi di richiamo di Synflorix possono aumentare il rischio di effetti indesiderati. Per i bambini di età superiore ai 12 mesi, il rischio di dolore al sito di iniezione aumenta con l'aumentare dell'età.

In bambini nati molto prematuri (a 28 settimane di gestazione o prima) si possono verificare pause più lunghe del normale tra gli atti respiratori per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

## 5. Come conservare Synflorix

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Synflorix

- I principi attivi sono:

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo

<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato

0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) proteina vettrice

9-16 microgrammi

<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice

5-10 microgrammi

<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice

3-6 microgrammi

- Gli altri eccipienti sono: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Synflorix e contenuto della confezione

- Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
- Synflorix è una sospensione bianca torbida.
- Synflorix è disponibile in siringhe preriempite con o senza aghi in confezioni da 1, 10 o 50.
- È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo vaccino, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

-----  
Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione della siringa preriempita, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

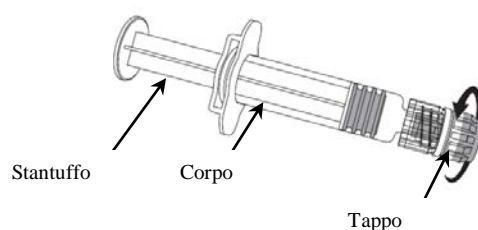
Il vaccino è solo per somministrazione intramuscolare. Non somministrare per via intravascolare.

Se Synflorix viene somministrato con altri vaccini, devono essere utilizzati differenti siti di iniezione.

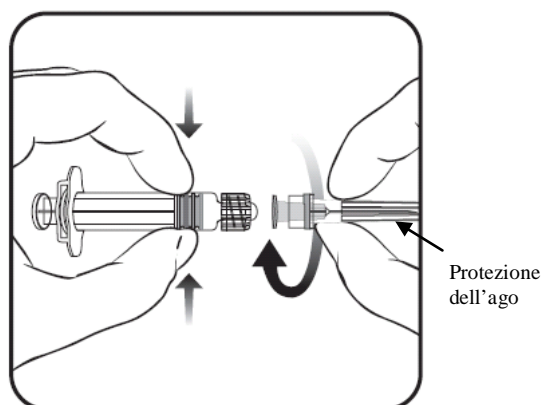
Synflorix non deve essere miscelato con altri vaccini. Se una dose di vaccino viene aspirata in una siringa per l'iniezione, l'ago utilizzato per l'aspirazione deve essere sostituito con un ago per iniezione intramuscolare.

#### Istruzioni per la somministrazione del vaccino presentato in siringa preriempita

1. Tenendo il **corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.



2. Per connettere l'ago alla siringa, ruotare in senso orario l'ago nella siringa fino a quando si blocca (vedere figura).



3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche occasione può risultare un po' difficoltosa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Synflorix sospensione iniettabile

Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix
3. Come è somministrato Synflorix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synflorix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve**

Synflorix è un vaccino pneumococcico coniugato. Il medico o l'infermiere inietterà questo vaccino al bambino.

#### **Synflorix è usato per proteggere il bambino dalle 6 settimane ai 5 anni di età contro:**

un batterio chiamato 'Streptococcus pneumoniae'. Questo batterio può causare malattie gravi incluse meningite, sepsi e batteriemia (batteri nel sangue) oltre a infezione dell'orecchio o polmonite.

#### **Come agisce Synflorix**

Synflorix aiuta il corpo umano a formare i propri anticorpi. Gli anticorpi fanno parte del sistema immunitario che protegge il bambino contro queste malattie.

#### **2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix**

##### **Synflorix non deve essere usato se:**

- il bambino ha avuto una reazione allergica (è ipersensibile) ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (vedere elenco al paragrafo 6). Segni di una reazione allergica possono comprendere rash cutaneo pruriginoso, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- il bambino ha un'infezione grave con una temperatura elevata (sopra i 38 gradi centigradi). Se questo avviene, la vaccinazione deve essere posticipata fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non costituisce un problema. Tuttavia ne parli prima con il medico.

Synflorix non deve essere somministrato al bambino se quanto sopra riportato si applica al suo caso. Se non ne è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista prima che il bambino riceva Synflorix.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Prima di somministrare il vaccino controlli con il medico o con il farmacista se:

- il bambino ha problemi di sanguinamento o presenta facilmente lividi.



Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare svenimento in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago, pertanto informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con un'iniezione precedente.

Come per tutti i vaccini, Synflorix può non proteggere completamente tutti i bambini vaccinati.

Synflorix protegge solo contro le infezioni causate dai batteri per i quali il vaccino è stato sviluppato.

I bambini che hanno un sistema immunitario indebolito (dovuto per esempio ad infezione da HIV) potrebbero non ottenere il massimo beneficio da Synflorix.

Se non è sicuro, parli con il medico o con il farmacista prima di usare Synflorix.

### **Altri medicinali e Synflorix**

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche medicinali ottenuti senza una prescrizione o se ha recentemente ricevuto qualsiasi altra vaccinazione. Synflorix può non agire al meglio se il bambino sta assumendo medicinali che ostacolano il sistema immunitario nel combattere le infezioni.

Synflorix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini usati nell'infanzia quali quelli per difterite, tetano e pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, morbillo-parotite-rosolia, varicella, rotavirus orale come anche vaccini meningococcici sierogruppo C e sierogruppi A, C, W-135, Y coniugati. Per ogni vaccino sarà usato un sito differente di iniezione.

Il medico potrà prescrivere il paracetamolo o altri medicinali al bambino prima di somministrare Synflorix per prevenire l'aumento della temperatura corporea. Tale prescrizione potrà contribuire al contenimento di qualche effetto indesiderato di Synflorix. Tuttavia la somministrazione preventiva di paracetamolo al bambino, potrebbe rendere non ottimale la protezione del bambino contro le malattie pneumococciche.

### **Synflorix contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come viene somministrato Synflorix**

### **Come viene somministrato il vaccino**

Synflorix è sempre iniettato nel muscolo, preferibilmente nella coscia o nella parte superiore del braccio.

### **Quante volte viene somministrato**

Di solito il bambino riceverà una serie di 4 iniezioni in accordo alle raccomandazioni ufficiali o potrebbe essere usato un ciclo differente dall'operatore sanitario. È importante seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere per completare la serie delle iniezioni.

- Ogni iniezione verrà somministrata almeno ad un mese di distanza dalla precedente, ad eccezione dell'ultima iniezione che verrà somministrata almeno 6 mesi dopo la terza iniezione.
- La prima iniezione può essere somministrata a partire da 6 settimane di età.
- Verrà informato sulla data in cui il bambino dovrà tornare per la successiva iniezione.

I neonati prematuri riceveranno tre iniezioni con un intervallo di almeno un mese tra una dose e l'altra. Almeno sei mesi dopo l'ultima iniezione, il bambino riceverà un'iniezione aggiuntiva (richiamo).

I bambini di età dai 7 agli 11 mesi riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà somministrata ad almeno un mese di distanza. Una terza iniezione verrà fatta nel secondo anno di vita ad almeno due mesi di distanza.

I bambini di età tra i 12 mesi e i 5 anni riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà fatta ad almeno due mesi di distanza.

### **Se il bambino salta un'iniezione**

Se il bambino salta un'iniezione è importante che lei prenda un altro appuntamento; ciò al fine di favorire un colloquio tra lei e il medico circa i passi necessari per proteggere adeguatamente il bambino.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi con questo medicinale:

**Molto comuni** (che possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione
- temperatura elevata a 38 gradi centigradi o più (febbre)
- sensazione di sonnolenza
- sensazione di irritabilità
- perdita di appetito

**Comuni** (che possono verificarsi fino ad 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- indurimento al sito di iniezione

**Non comuni** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- prurito, coagulazione del sangue, sanguinamento o piccolo indurimento al sito di iniezione
- nausea, diarrea o senso di vomito
- pianto anomalo
- temporanea mancanza di respiro (apnea) se il bambino è nato prematuro (a 28 settimane di gestazione o prima)
- mal di testa
- eruzione cutanea
- gonfiore maggiore di 5 cm nel luogo dove è stata praticata l'iniezione

**Rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino):

- convulsioni senza febbre o dovute a temperatura elevata (febbre)
- orticaria, reazioni allergiche quali allergie cutanee
- collasso (improvvisa insorgenza di flaccidità muscolare), periodi di incoscienza o di mancanza di coscienza e pallore o colorazione bluastra della pelle.

**Molto rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Reazioni allergiche gravi che possono essere riconosciute da:
  - Eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria)
  - Gonfiore, talvolta del viso o della bocca (angioedema) che causa difficoltà nella respirazione
  - Collasso

Queste reazioni si verificheranno normalmente prima che si abbandoni l'ambulatorio del medico. Tuttavia se il suo bambino sperimenta uno qualsiasi di questi sintomi, contatti urgentemente un medico.

Le dosi di richiamo di Synflorix possono aumentare il rischio di effetti indesiderati. Per i bambini di età superiore ai 12 mesi, il rischio di dolore al sito di iniezione aumenta con l'aumentare dell'età.

In bambini nati molto prematuri (a 28 settimane di gestazione o prima) si possono verificare pause più lunghe del normale tra gli atti respiratori per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

## 5. Come conservare Synflorix

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Synflorix

- I principi attivi sono:

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo

<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato

0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) proteina vettrice

9-16 microgrammi

<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice

5-10 microgrammi

<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice

3-6 microgrammi

- Gli altri eccipienti sono: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Synflorix e contenuto della confezione

- Sospensione iniettabile.
- Synflorix è una sospensione bianca torbida.
- Synflorix è disponibile in flaconcini in confezioni da 1, 10 o 100.
- È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo vaccino, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

-----  
Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione del flaconcino, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

Il vaccino è solo per somministrazione intramuscolare. Non somministrare per via intravascolare.

Se Synflorix viene somministrato con altri vaccini, devono essere utilizzati differenti siti di iniezione.

Synflorix non deve essere miscelato con altri vaccini. Se una dose di vaccino viene aspirata in una siringa per l'iniezione, l'ago utilizzato per l'aspirazione deve essere sostituito con un ago per iniezione intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **Synflorix sospensione iniettabile in contenitore multidose** Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix
3. Come è somministrato Synflorix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Synflorix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Synflorix e a che cosa serve**

Synflorix è un vaccino pneumococcico coniugato. Il medico o l'infermiere inietterà questo vaccino al bambino.

**Synflorix è usato per proteggere il bambino dalle 6 settimane ai 5 anni di età contro:** un batterio chiamato 'Streptococcus pneumoniae'. Questo batterio può causare malattie gravi incluse meningite, sepsi e batteriemia (batteri nel sangue) oltre a infezione dell'orecchio o polmonite.

#### **Come agisce Synflorix**

Synflorix aiuta il corpo umano a formare i propri anticorpi. Gli anticorpi fanno parte del sistema immunitario che protegge il bambino contro queste malattie.

#### **2. Cosa deve sapere prima della somministrazione di Synflorix**

##### **Synflorix non deve essere usato se:**

- il bambino ha avuto una reazione allergica (è ipersensibile) ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (vedere elenco al paragrafo 6). Segni di una reazione allergica possono comprendere rash cutaneo pruriginoso, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- il bambino ha un'infezione grave con una temperatura elevata (sopra i 38 gradi centigradi). Se questo avviene, la vaccinazione deve essere posticipata fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non costituisce un problema. Tuttavia ne parli prima con il medico.

Synflorix non deve essere somministrato al bambino se quanto sopra riportato si applica al suo caso. Se non ne è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista prima che il bambino riceva Synflorix.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Prima di somministrare il vaccino controlli con il medico o con il farmacista se:

- il bambino ha problemi di sanguinamento o presenta facilmente lividi.

Nei bambini a partire dai 2 anni di età, si può verificare svenimento in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago, pertanto informi il medico o l'infermiere se il bambino è svenuto con un'iniezione precedente.

Come per tutti i vaccini, Synflorix può non proteggere completamente tutti i bambini vaccinati.

Synflorix protegge solo contro le infezioni causate dai batteri per i quali il vaccino è stato sviluppato.

I bambini che hanno un sistema immunitario indebolito (dovuto per esempio ad infezione da HIV) potrebbero non ottenere il massimo beneficio da Synflorix.

Se non è sicuro, parli con il medico o con il farmacista prima di usare Synflorix.

### **Altri medicinali e Synflorix**

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include anche medicinali ottenuti senza una prescrizione o se ha recentemente ricevuto qualsiasi altra vaccinazione. Synflorix può non agire al meglio se il bambino sta assumendo medicinali che ostacolano il sistema immunitario nel combattere le infezioni.

Synflorix può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini usati nell'infanzia quali quelli per difterite, tetano e pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, morbillo-parotite-rosolia, varicella, rotavirus orale come anche vaccini meningococcici sierogruppo C e sierogruppi A, C, W-135, Y coniugati. Per ogni vaccino sarà usato un sito differente di iniezione.

Il medico potrà prescrivere il paracetamolo o altri medicinali al bambino prima di somministrare Synflorix per prevenire l'aumento della temperatura corporea. Tale prescrizione potrà contribuire al contenimento di qualche effetto indesiderato di Synflorix. Tuttavia la somministrazione preventiva di paracetamolo al bambino, potrebbe rendere non ottimale la protezione del bambino contro le malattie pneumococciche.

### **Synflorix contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come viene somministrato Synflorix**

### **Come viene somministrato il vaccino**

Synflorix è sempre iniettato nel muscolo, preferibilmente nella coscia o nella parte superiore del braccio.

### **Quante volte viene somministrato**

Di solito il bambino riceverà una serie di 4 iniezioni in accordo alle raccomandazioni ufficiali o potrebbe essere usato un ciclo differente dall'operatore sanitario. È importante seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere per completare la serie delle iniezioni.

- Ogni iniezione verrà somministrata almeno ad un mese di distanza dalla precedente, ad eccezione dell'ultima iniezione che verrà somministrata almeno 6 mesi dopo la terza iniezione.
- La prima iniezione può essere somministrata a partire da 6 settimane di età.
- Verrà informato sulla data in cui il bambino dovrà tornare per la successiva iniezione.



I neonati prematuri riceveranno tre iniezioni con un intervallo di almeno un mese tra una dose e l'altra. Almeno sei mesi dopo l'ultima iniezione, il bambino riceverà un'iniezione aggiuntiva (richiamo)

I bambini di età dai 7 agli 11 mesi riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà somministrata ad almeno un mese di distanza. Una terza iniezione verrà fatta nel secondo anno di vita ad almeno due mesi di distanza.

I bambini di età tra i 12 mesi e i 5 anni riceveranno 2 iniezioni. Ogni iniezione verrà fatta ad almeno due mesi di distanza.

### **Se il bambino salta un'iniezione**

Se il bambino salta un'iniezione è importante che lei prenda un altro appuntamento; ciò al fine di favorire un colloquio tra lei e il medico circa i passi necessari per proteggere adeguatamente il bambino.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi con questo medicinale:

**Molto comuni** (che possono verificarsi in più di 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione
- temperatura elevata a 38 gradi centigradi o più (febbre)
- sensazione di sonnolenza
- sensazione di irritabilità
- perdita di appetito

**Comuni** (che possono verificarsi fino ad 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- indurimento al sito di iniezione

**Non comuni** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- prurito, coagulazione del sangue, sanguinamento o piccolo indurimento al sito di iniezione
- nausea, diarrea o senso di vomito
- pianto anomalo
- temporanea mancanza di respiro (apnea) se il bambino è nato prematuro (a 28 settimane di gestazione o prima)
- mal di testa
- eruzione cutanea
- gonfiore maggiore di 5 cm nel luogo dove è stata praticata l'iniezione

**Rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 1000 dosi di vaccino):

- convulsioni senza febbre o dovute a temperatura elevata (febbre)
- orticaria, reazioni allergiche quali allergie cutanee
- collasso (improvvisa insorgenza di flaccidità muscolare), periodi di incoscienza o di mancanza di conoscenza e pallore o colorazione bluastra della pelle.

**Molto rari** (che possono verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Reazioni allergiche gravi che possono essere riconosciute da:
  - Eruzione cutanea sollevata e pruriginosa (orticaria)
  - Gonfiore, talvolta del viso o della bocca (angioedema) che causa difficoltà nella respirazione
  - Collasso

Queste reazioni si verificheranno normalmente prima che si abbandoni l'ambulatorio del medico. Tuttavia se il suo bambino sperimenta uno qualsiasi di questi sintomi, contatti urgentemente un medico.

Le dosi di richiamo di Synflorix possono aumentare il rischio di effetti indesiderati. Per i bambini di età superiore ai 12 mesi, il rischio di dolore al sito di iniezione aumenta con l'aumentare dell'età.

In bambini nati molto prematuri (a 28 settimane di gestazione o prima) si possono verificare pause più lunghe del normale tra gli atti respiratori per 2-3 giorni dopo la vaccinazione.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

## 5. Come conservare Synflorix

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Synflorix

- I principi attivi sono:

1 dose (0,5 ml) contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 <sup>1,2</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 <sup>1,2</sup>	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C <sup>1,3</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F <sup>1,4</sup>	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F <sup>1,2</sup>	1 microgrammo

<sup>1</sup> adsorbito su alluminio fosfato

0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> coniugato alla proteina D (derivata da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) proteina vettrice

9-16 microgrammi

<sup>3</sup> coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice

5-10 microgrammi

<sup>4</sup> coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice

3-6 microgrammi

- Gli altri eccipienti sono: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Synflorix e contenuto della confezione

- Sospensione iniettabile in contenitore multidose.
- Synflorix è una sospensione bianca torbida.
- Synflorix è disponibile in flaconcini da 2 dosi in una confezione da 100.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo vaccino, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline

#### **Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

-----  
Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione del flaconcino, si può osservare la formazione di un fine deposito bianco a contatto con un surnatante limpido incolore. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Far raggiungere al vaccino la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso. Dopo la prima apertura del flaconcino multidose, si raccomanda l'utilizzo immediato. Se non viene utilizzato immediatamente il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato entro 6 ore esso deve essere scartato.

Quando si utilizza un flaconcino multidose, ogni dose da 0,5 ml deve essere prelevata utilizzando un ago e una siringa sterili; si deve fare attenzione per evitare di contaminare il contenuto.

Il vaccino è solo per somministrazione intramuscolare. Non somministrare per via intravascolare.

Se Synflorix viene somministrato con altri vaccini, devono essere utilizzati differenti siti di iniezione.

Synflorix non deve essere miscelato con altri vaccini. Se una dose di vaccino viene aspirata in una siringa per l'iniezione, l'ago utilizzato per l'aspirazione deve essere sostituito con un ago per iniezione intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.