

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Synflorix injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Synflorix injektionsvätska, suspension

Synflorix injektionsvätska, suspension i flerdosbehållare (2 doser)

Synflorix injektionsvätska, suspension i flerdosbehållare (4 doser)

Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

Pneumokockpolysackarid serotyp
1^{1,2} 1 mikrogram

Pneumokockpolysackarid serotyp
4^{1,2} 3 mikrogram

Pneumokockpolysackarid serotyp
5^{1,2} 1 mikrogram

Pneumokockpolysackarid serotyp
6B^{1,2} 1 mikrogram

Pneumokockpolysackarid serotyp 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokockpolysackarid serotyp 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokockpolysackarid serotyp 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokockpolysackarid serotyp 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokockpolysackarid serotyp 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokockpolysackarid serotyp 23F ^{1,2}	1 mikrogram
¹ adsorberat på aluminiumfosfat	totalt 0,5 milligram Al ³⁺
² konjugerat till protein D (härstammande från icke-typningsbara <i>Haemophilus influenzae</i>) bärarprotein	9-16 mikrogram
³ konjugerat till tetanustoxid-bärarprotein	5-10 mikrogram
⁴ konjugerat till difteritoxid-bärarprotein	3-6 mikrogram

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension (injektionsvätska).

Vaccinet är en grumlig, vit suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aktiv immunisering av spädbarn och barn från 6 veckor upp till 5 års ålder mot invasiv sjukdom, pneumoni och akut otitis media orsakade av *Streptococcus pneumoniae*. Se avsnitt 4.4 och 5.1 för information om skydd mot specifika serotyper av pneumokocker.

Användningen av Synflorix ska bedömas på basis av officiella rekommendationer där hänsyn tas till betydelsen av pneumokocksjukdom i olika åldersgrupper likväl som variationen i förekomst i olika geografiska områden.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Immuniseringsscheman för Synflorix ska baseras på officiella rekommendationer.

Spädbarn från 6 veckor till 6 månaders ålder

Primärvaccinationsserie med 3 doser

Den rekommenderade vaccinationsserien för att säkerställa optimalt skydd består av 4 doser på vardera 0,5 ml. Den primära vaccinationsserien för spädbarn består av 3 doser där den första dosen vanligtvis ges vid 2 månaders ålder och med ett intervall på minst 1 månad mellan doserna. Den första dosen kan ges så tidigt som vid 6 veckors ålder. En boosterdos (fjärde dos) rekommenderas minst 6 månader efter den sista primärvaccinationsdosen och kan ges från 9 månaders ålder och uppåt (helst mellan 12 och 15 månaders ålder) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Primärvaccinationsserie med 2 doser

Alternativt kan en serie bestående av 3 doser på vardera 0,5 ml ges om Synflorix ges som en del av ett rutinmässigt spädbarnsvaccinationsprogram. Den första dosen kan ges så tidigt som vid 6 veckors ålder, med en andra dos som administreras 2 månader senare. En boosterdos (tredje dos) rekommenderas minst 6 månader efter den sista primärvaccinationsdosen och kan ges från 9 månaders ålder och uppåt (helst mellan 12 och 15 månaders ålder) (se avsnitt 5.1).

Prematura spädbarn (födda i graviditetsvecka 27–36)

Till prematura spädbarn som fötts efter minst 27 graviditetsveckor rekommenderas en vaccinationsserie bestående av 4 doser på vardera 0,5 ml. Den primära vaccinationsserien för spädbarn består av 3 doser där den första dosen ges vid 2 månaders ålder och med ett intervall på minst 1 månad mellan doserna. En boosterdos (fjärde dos) rekommenderas minst 6 månader efter den sista primärvaccinationsdosen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ovaccinerade spädbarn och barn i åldern ≥ 7 månader

- spädbarn i åldern 7-11 månader: Vaccinationsschemat består av 2 primärdoser på 0,5 ml med ett intervall på minst 1 månad mellan doserna. En boosterdos (tredje dos) rekommenderas under det andra levnadsåret med ett intervall på minst 2 månader efter den sista primärdosen.

- barn i åldern 12 månader-5 år: Vaccinationsschemat består av 2 doser på 0,5 ml med ett intervall på minst 2 månader mellan doserna.

Barn som erhåller en första dos Synflorix bör fullfölja hela vaccinationsschemat med Synflorix.

Särskilda populationer

Vid underliggande tillstånd som predisponerar för invasiv pneumokocksjukdom (som infektion med humant immunbristvirus (hiv), sicklecellanemi (SCD) eller dysfunktion av mjälten) kan Synflorix ges enligt ovanstående serier förutom att en 3-dosserie bör ges som primär vaccination till nyfödda som påbörjar vaccinering från 6 veckor till 6 månaders ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Synflorix hos barn över 5 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Vaccinet ska ges som intramuskulär injektion, företrädesvis i den anterolaterala delen av låret hos spädbarn eller överarmens deltoidmuskel hos småbarn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot något bärarprotein.

Liksom för andra vacciner ska administration av Synflorix skjutas upp hos personer med akut sjukdom med hög feber. En lindrig infektion som t.ex. en förkylning utgör dock ingen kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten hos biologiska läkemedel ska den administrerade produktens namn och batchnummer registreras tydligt.

Före immunisering

Som för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48-72 timmar bör övervägas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda i graviditetsvecka 28 eller tidigare) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungfunktion. Eftersom värdet av vaccination är stor för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte utebli eller skjutas upp.

Synflorix ska under inga omständigheter administreras intravaskulärt eller intradermalt. Det saknas uppgifter om subkutan administration av Synflorix.

Hos barn från 2 års ålder kan synkope (svimning) inträffa efter eller till och med före vaccination, som en psykogen reaktion på nålsticket. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Liksom andra vacciner som administreras intramuskulärt ska Synflorix ges med försiktighet till personer med trombocytopeni eller koagulationsrubbning, eftersom blödning kan förekomma vid intramuskulär administration till dessa individer.

Information om det skydd vaccinet ger

Officiella rekommendationer för immunisering mot difteri, stelkramp och *Haemophilus influenzae* typ b bör även följas.

Det finns inte tillräckligt med data för att bevisa att Synflorix skyddar mot andra serotyper av pneumokocker än de som ingår i vaccinet med undantag av den korsreaktiva serotypen 19A (se avsnitt 5.1) eller mot icke-typningsbara *Haemophilus influenzae*. Synflorix skyddar inte mot andra mikroorganismer.

Liksom för alla vacciner skyddar Synflorix eventuellt inte alla vaccinerade mot invasiva pneumokocksjukdomar, pneumoni eller akut otitis media som orsakas av serotyperna i vaccinet eller den korsreaktiva serotypen 19A. Vidare, då otitis media och pneumoni orsakas av många andra mikroorganismer utöver de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper som finns i vaccinet och serotyp 19A förväntas det totala skyddet mot dessa sjukdomar vara begränsat och avsevärt lägre än skyddet mot invasiva sjukdomar (se avsnitt 5.1).

I kliniska studier framkallade Synflorix ett immunsvaret mot alla tio serotyper som ingår i vaccinet, styrkan av svaret varierade dock mellan olika serotyper. Det funktionella immunsvaret mot serotyp 1 och 5 var lägre än svaret mot de övriga serotyperna i vaccinet. Det är inte känt om detta lägre funktionella immunsvaret mot serotyp 1 och 5 resulterar i en lägre skyddseffekt mot invasiv sjukdom, pneumoni eller otitis media orsakade av dessa serotyper (se avsnitt 5.1).

Barn bör få den doseringsregim av Synflorix som är anpassade till åldern vid tidpunkten för påbörjad primärvaccinationsserie (se avsnitt 4.2).

Immunsuppressiv terapi och immunbrist

Barn med nedsatt immunförsvar, oavsett om det beror på användning av immunsuppressiv terapi, en genetisk defekt, hiv-infektion, prenatal exponering för antiretroviral behandling och/eller för hiv, eller andra orsaker, kan ha ett reducerat antikroppssvar efter aktiv immunisering.

Data gällande säkerhet och immunogenicitet finns tillgängliga för hiv-infekterade spädbarn (asymtomatiska eller med lindriga symtom enligt WHO:s klassificering), hiv-negativa spädbarn födda av hiv-positiva mödrar, barn med sicklecellanemi och barn med dysfunktion av mjälten (se avsnitt 4.8 och 5.1). Data gällande säkerhet och immunogenicitet för Synflorix finns inte tillgängliga för individer i andra specifika grupper med nedsatt immunförsvar och vaccination bör ske på individuell basis (se avsnitt 4.2).

Användandet av konjugatvaccin mot pneumokocker ersätter inte användandet av 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokocker hos barn ≥ 2 års ålder med vissa tillstånd (såsom barn med sicklecellanemi, aspleni, hiv-infektion, kronisk sjukdom eller som har andra immunosupprimerande tillstånd) vilket medför en högre risk för invasiva sjukdomar orsakade av *Streptococcus pneumoniae*. När det rekommenderas bör barn ≥ 24 månader med förhöjd risk som redan vaccinerats med Synflorix få 23-valent polysackaridvaccin mot pneumokocker.

Intervall mellan konjugatvaccinet (Synflorix) och det 23-valenta polysackaridvaccinet mot pneumokocker bör inte vara mindre än 8 veckor. Det saknas information om huruvida administration av polysackaridvaccin mot pneumokocker till barn som erhållit primärvaccination med Synflorix kan resultera i ett lägre immunsvår (hyporespons) mot efterföljande doser av polysackarid- eller konjugatvaccin mot pneumokocker.

Profylaktisk användning av antipyretika

Profylaktisk administration av antipyretika före eller omedelbart efter administration av vaccin kan minska förekomsten och intensiteten av feberreaktioner efter vaccination. Kliniska data som framkommit med paracetamol och ibuprofen tyder på att användning av paracetamol profylaktiskt kan reducera frekvensen av feber, medan profylaktisk användning av ibuprofen visade en begränsad effekt på reducering av frekvensen av feber. Kliniska data tyder på att paracetamol kan reducera immunsvaret mot Synflorix. Den kliniska relevansen av denna observation är dock inte känd.

Profylaktisk användning av febernedsättande läkemedel rekommenderas:

- till alla barn som får Synflorix samtidigt som vaccin innehållande helcellsvaccin mot kikhosta på grund av ökad frekvens av feberreaktioner (se avsnitt 4.8).
- till barn med krampsjukdom eller som tidigare haft feberkramper.

Antipyretisk behandling ska initieras enligt lokala behandlingsrekommendationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning tillsammans med andra vacciner

Synflorix kan ges samtidigt med något av följande monovalenta vacciner eller kombinationsvacciner [inklusive DTPa-HBV-IPV/Hib och DTPw-HBV/Hib]: difteri-tetanus-acellulär pertussis-vaccin (DTPa), hepatit B-vaccin (HBV), inaktiverat poliovaccin (IPV), *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (Hib), difteri-tetanus-helcellspertussis-vaccin (DTPw), mässling-påssjuka-röda hund-vaccin (MPR), varicellavaccin, meningokock serogrupp C-konjugatvaccin (CRM₁₉₇- och TT-konjugat), meningokock serogrupp A, C, W-135 och Y-konjugatvaccin (TT-konjugat), oralt poliovaccin (OPV) och oralt rotavirusvaccin. Olika injicerbara vacciner ska alltid ges vid olika injektionsställen.

Kliniska studier har visat att immunsvaren och säkerhetsprofilerna för de samtidigt administrerade vaccinerna inte påverkades, med undantag för immunsvaret mot inaktiverat poliovirus typ 2 för vilket varierande resultat erhöles i olika studier (seroprotektion varierade mellan 78 % och 100 %). Dessutom sågs när meningokock serogrupp A, C, W-135 och Y-vaccinet (TT-konjugat) gavs samtidigt med en boosterdos av Synflorix under det andra levnadsåret hos barn immuniserade med 3 doser av Synflorix ett lägre geometriskt medelvärde för antikropps-koncentrationer (GMC) och antikropps-GMT enligt opsonofagocytisk analys (OPA GMT) för en pneumokockserotyp (18 C). Samtidig administrering påverkade inte de övriga nio pneumokockserotyperna. Förstärkt antikropps-svar observerades mot Hib-TT-konjugat, difteri-, och tetanusantigen. Den kliniska relevansen av ovanstående observation är inte känd.

Användning tillsammans med immunsuppressiva systemiska läkemedel

Som med andra vacciner kan ett adekvat immunsvaret inte alltid förväntas hos patienter som får immunsuppressiv behandling.

Användning tillsammans med profylaktisk administration av antipyretika

Kliniska data tyder på att profylaktisk administrering av paracetamol, för att sänka frekvensen av feberreaktioner efter vaccination, kan försvaga immunsvaret på Synflorix. Den kliniska betydelsen av denna observation är dock inte känd. Se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Synflorix är inte avsett att användas till vuxna. Humandata gällande användning under graviditet eller amning samt reproduktionsstudier på djur saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen av Synflorix baserades på kliniska studier som omfattade administration av 63 905 doser Synflorix till 22 429 friska barn och 137 prematura spädbarn som primärvaccination.

19 466 barn och 116 prematura spädbarn fick dessutom en boosterdos av Synflorix under det andra levnadsåret.

Säkerhet bedömdes också hos 435 barn från 2 till 5 års ålder som inte tidigare vaccinerats varav 285 individer fick 2 doser Synflorix.

I alla studier administrerades Synflorix samtidigt med övriga rekommenderade barnvacciner.

Hos spädbarn var de vanligaste biverkningarna som iaktogs efter primärvaccination rodnad vid injektionsstället och irritabilitet, vilka förekom efter ungefär 41 % respektive 55 % av samtliga doser.

Efter boostervaccinering var de vanligaste biverkningarna smärta vid injektionsstället och irritabilitet, vilka förekom vid ungefär 51 % respektive 53 % av doserna. Flertalet av dessa reaktioner var lindriga till måttliga och var inte långvariga.

Ingen ökning av biverkningarnas förekomst eller svårighetsgrad sågs med efterföljande doser av primärimmuniseringen.

Den lokala reaktogeniciteten av primärvaccinationsserien var jämförbar hos spädbarn <12 månader gamla och hos barn >12 månader gamla förutom smärta vid injektionsstället för vilken incidenten ökade med ökad ålder; smärta rapporterades för mer än 39 % av spädbarnen <12 månader gamla och för mer än 58 % av barnen >12 månader gamla.

Efter boostervaccinering är det mer sannolikt att barn >12 månader får reaktioner vid injektionsstället jämfört med frekvensen som noterats hos spädbarn under primärvaccinationsserien med Synflorix.

Efter catch-up-vaccinering hos barn mellan 12 och 23 månader, rapporterades urtikaria mer frekvent (mindre vanliga) jämfört med frekvensen som setts hos spädbarn vid primär- och boostervaccination.

Reaktogeniciteten var högre hos barn som samtidigt fick helcellsvaccin mot kikhosta. I en klinisk studie erhöll barn antingen Synflorix (N=603) eller 7-valent Prevenar (N=203) samtidigt med DTPw-innehållande vaccin. Efter primärvaccination rapporterades feber ≥ 38 °C respektive > 39 °C hos 86,1 % respektive 14,7 % av barnen som fick Synflorix samt hos 82,9 % respektive 11,6 % av barnen som vaccinerades med 7-valent Prevenar.

I jämförande kliniska studier var incidensen av lokala och allmänna oönskade händelser som rapporterades inom 4 dagar efter vaccination inom samma frekvensområde som efter vaccination med 7-valent Prevenar.

Tabell över biverkningar

Biverkningar (för alla åldersgrupper) har kategoriserats efter frekvens.

Frekvenserna rapporteras som:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

Vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Kliniska prövningar		
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner (såsom eksem, allergisk dermatit, atopisk dermatit)
	Mycket sällsynta	Angioödem
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Aptitlöshet
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Irritabilitet
	Mindre vanliga	Ihållande gråt
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Sömnhighet
	Sällsynta	Kramper (inklusive feberkramper)
Blodkärl	Mycket sällsynta	Kawasakis sjukdom
	Mindre vanliga	

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 graviditetsveckan) (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Diarré, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Nässelutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber ≥ 38 °C rektalt (<2 års ålder), smärta, rodnad, svullnad vid injektionsstället
	Vanliga	Feber > 39 °C rektalt (<2 års ålder), reaktioner vid injektionsstället såsom induration
	Mindre vanliga	Reaktioner vid injektionsstället såsom hematom, blödning och liten knöl
<i>Ytterligare biverkningar som rapporterats vid boostervaccination efter primärvaccinationsserien och/eller catch-up vaccination:</i>		
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk (2 till 5 års ålder)
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående (2 till 5 års ålder)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalt (2 till 5 års ålder)
	Mindre vanliga	Feber $> 40^{\circ}\text{C}$ rektalt (< 2 års ålder), feber $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalt (2 till 5 års ålder), reaktioner vid injektionsstället såsom diffus svullnad av den injicerade kroppsdel, ibland omfattande närliggande led, klåda
Erfarenhet efter godkännande för försäljning		
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Hypoton hyporesponsiv episod

Särskilda populationer

Säkerheten för Synflorix utvärderades hos 83 hiv-positiva (hiv+/+) spädbarn (asymtomatiska eller med lindriga symtom enligt WHO's klassificering), 101 hiv-negativa spädbarn födda av hiv-positiva mödrar (hiv+/-) och 50 spädbarn med sicklecellanemi (SCD) som primärvaccinerades. Av dessa fick 76, 96 respektive 49 spädbarn en boosterdos. Synflorix säkerhet utvärderades också hos 50 barn med SCD med vaccinationsstart vid 7-11 månaders ålder, som samtliga fick en boosterdos, samt hos 50 barn med SCD

med vaccinationsstart vid 12–23 månaders ålder. Resultaten tyder på att Synflorix reaktogenicitet och säkerhetsprofil är jämförbar mellan dessa högriskgrupper och friska barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vaccin mot pneumokockinfektioner, ATC-kod: J07AL52

Epidemiologiska data

De 10 pneumokockserotyper som ingår i detta vaccin representerar de huvudsakliga sjukdomsorsakande serotyperna i Europa och täcker mellan 56 % till 90 % av de invasiva pneumokocksjukdomarna (IPS) hos barn <5 års ålder. I denna åldersgrupp ansvarar serotyperna 1, 5 och 7F för 3,3 % till 24,1 % av IPS, beroende på vilket land och tidsperiod som studerats.

Pneumoni med olika etiologi är globalt sett en av de vanligaste orsakerna till morbiditet och mortalitet i barndomen. I prospektiva studier uppskattades *Streptococcus pneumoniae* orsaka 30-50 % av fallen av pneumoni.

Akut otitis media (AOM) är en vanlig barnsjukdom med olika etiologier. Bakterier anses orsaka 60-70 % av kliniska AOM-episoder. *Streptococcus pneumoniae* och icke-typningsbara *Haemophilus influenzae* (NTHi) är de vanligaste orsakerna till bakteriell AOM i hela världen.

Effekt och effektivitet i kliniska studier

I en stor fas III/IV dubbelblind, kluster-randomiserad, kontrollerad klinisk studie i Finland (FinIP) randomiserades barnen till fyra grupper och erhöll enligt de två barnvaccinationsprogrammen [2-dos(3,5 månaders ålder) eller 3-dos (3, 4, 5 månaders ålder) primärschema följt av en boosterdos vid 11 månader] med antingen Synflorix (2/3-delar av klustren) eller hepatitvaccin som kontroll (1/3-del av klustren). I catch-up kohorterna erhöll barn som var 7-11 månader gamla vid den första vaccindosen Synflorix eller ett hepatit-B-vaccin som kontroll enligt ett 2-dos primärvaccinationsschema följt av en boosterdos och barn som var 12-18 månader gamla vid den första vaccindosen erhöll antingen 2 doser Synflorix eller ett hepatit-A vaccin som kontroll. Genomsnittlig uppföljning från första vaccinationen var 24-28 månader för invasiv sjukdom och sjukhusdiagnostiserad lunginflammation. I en integrerad studie, följdes spädbarn upp till

approximativt 21 månaders ålder för att utvärdera påverkan på bärarskap i nasofarynx och föräldrarapporterad läkardiagnostiserad AOM.

I en stor fas III randomiserad, dubbelblind klinisk studie (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study-COMPAS) som genomfördes i Argentina, Panama och Colombia erhöll friska spädbarn i åldern 6 till 16 veckor antingen Synflorix eller hepatit B-vaccin som kontroll vid 2, 4 och 6 månaders ålder följt av antingen Synflorix eller ett hepatit A-vaccin som kontroll vid 15 till 18 månaders ålder.

Invasiv pneumokocksjukdom (vilket inkluderar sepsis, meningit, bakteriemisk pneumoni och bakteriemi)

Effektivitet/effekt i kohort med spädbarn yngre än 7 månader vid rekryteringen

Vaccineffektivitet eller effekt (VE) påvisades genom förebyggande effekt mot odlingsverifierad IPS orsakad av vaccinet pneumokockserotyper då Synflorix gavs till spädbarn antingen enligt ett 2+1 eller 3+1 schema i FinIP eller 3+1-schema i COMPAS (se tabell 1).

Tabell 1: Antal vaccinserotypspecifika fall av IPS och vaccineffektivitet (FinIP eller effekt (COMPAS) hos spädbarn yngre än 7 månader vid rekryteringen som erhöll minst en dos vaccin (den totala vaccinerade spädbarnskohorten)

Typ av IPS	FinIP		COMPAS	
	Antal fall av IPS	VE (95 % KI)	Antal fall av IPS	VE

								(95 % KI)
	Synflorix 3+1 schem a N 10 273	Synflorix 2+1 schem a N 10 054	Kontroll ⁽²⁾ N 10 200	3+1 schem a	2+1 schem a	Synflorix 3+1 schem a N 10 273	Kontroll N 11 799	3+1 schem a
Vaccin -seroty p ⁽¹⁾	0	1	12	100 % (3) (82,8; 100)	91,8 % (4) (58,3; 99,6)	0	18	100 % (5) (77.3; 100)
Seroty p 6B	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Seroty p 14	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49.5; 100)

IPS Invasiv pneumokocksjukdom

VE Vaccineffektivitet (FinIP) eller effekt (COMPAS)

N Antal individer i varje grupp

KI Konfidensintervall

(1) För FinIP, odlingsverifierade vaccinserotyps specifika fall av IPS (utom serotyp 6B och 14) inkluderande 7F (1 fall i Synflorix 2+1 klustret), 18C, 19F och 23F (1 fall av varje i kontrollklustren). För COMPAS, serotyp 5 (2 fall), 18C (4 fall) och 23F (1 fall) detekterades i kontrollgruppen utöver serotyperna 6B och 14.

(2) Poolad analys av de 2 grupperna med kontrollkluster av spädbarn

(3) p-värde < 0,0001

(4) p-värde = 0,0009

(5) i ATP-kohorten var VE 100 % (95 % KI: 74,3; 100: 0 jämfört med 16 fall)

I FinIP var den övergripande VE mot odlingsverifierad IPS var 100 % (95 % KI: 85,6; 100; 0 jämfört med 14 fall) med 3+1-schemat, 85,8 % (95 % KI: 49,1; 97,8; 2 jämfört med 14 fall) med 2+1-schemat och 93,0 % (95 % KI: 74,9; 98,9; 2 jämfört med 14 fall) oavsett primärvaccinationsserie. I COMPAS var det 66,7 % (95 % KI: 21,8; 85,9; 7 jämfört med 21 fall).

Effektivitet av catch-up-vaccination

Bland de 15 447 barn i de vaccinerade catch-up kohorterna sågs inga odlingsverifierade fall av IPS i grupperna som erhöll Synflorix, medan 5 vaccinserotyps-specifika fall av IPS observerades i kontrollgrupperna (serotyperna 4, 6B, 7F, 14 och 19F).

Pneumoni

Effekt på pneumoni utvärderades i COMPAS. Den genomsnittliga uppföljningstiden från 2 veckor efter dos 3 i ATP-kohorten var 23 månader (från 0 till 34 månader) vid interimsanalysen (IA) och 30 månader (0 till 44 månader) vid analys efter studiens slut. Vid interimsanalysen och efter uppföljningsperioden ATP var den genomsnittliga åldern 29 månader (från 4 till 41 månader) respektive 36 månader (från 4 till 50 månader). Andelen individer som fick en boosterdos i ATP-kohorten var 92,3 % enligt båda analyserna.

Effekten av Synflorix mot första episoden av sannolik bakteriell samhällsförvärvad pneumoni (CAP) som inträffade 2 veckor efter administrering av den tredje dosen visades i ATP-kohorten (p-värde $\leq 0,002$) vid interimanalysen (händelsedrivnen; primär endpoint). Sannolik bakteriell CAP (B-CAP) definieras som radiologiskt konfirmerade fall av CAP med antingen alveolära infiltrat/pleurautgjutning på lungröntgen eller med icke-alveolära infiltrat, men med C-reaktivt protein (CRP) ≥ 40 mg/l.

Vaccineffekt på B-CAP som observerades vid interimanalysen visas i tabellen nedan (tabell 3).

Tabell 2: Antal och procentsatser för individer med första episoden B-CAP som inträffade 2 veckor efter administrering av den tredje dosen Synflorix eller kontroll-vaccin och vaccineffekt (ATP-kohort)

Synflorix N=10 295		Kontroll-vaccin N=10 201		Vaccineffekt
n	% (n/N)	N	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95 % KI: 7,7; 34,2)

N Antal individer i varje grupp

n/% Antal/procentandel individer som rapporterat en första episod av B-CAP från 2 veckor efter administrering av den tredje dosen

KI Konfidensinterval

Vid interimanalysen (ATP-kohort) var vaccinets effekt på första episoden CAP med alveolära infiltrat eller pleurautgjutning (C-CAP,

WHO's definition) 25,7 % (95 % KI: 8,4; 39,6) och på första episoden kliniskt misstänkt CAP remitterade till lungröntgen 6,7 % (95 % CI: 0,7; 12,3).

Vid analys efter studiens slut (ATP-kohort) var vaccinetts effekt på (första episoden) B-CAP 18,2 % (95 % KI: 4,1; 30,3), på C-CAP 22,4 % (95 % KI: 5,7; 36,1) och på kliniskt misstänkt CAP remitterade till lungröntgen 7,3 % (95 % KI: 1,6; 12,6). Effekten var 100 % (95 % KI: 41,9; 100) på bakteriemisk pneumokockpneumoni eller empyem på grund av vaccinetts serotyper. Skyddet mot B-CAP före en boosterdos och vid eller efter en boosterdos var 13,6 % (95 % KI: -11,3; 33,0) respektive 21,7 % (95 % KI: 3,4; 36,5) och för C-CAP 15,1 % (95 % KI: -15,5; 37,6) respektive 26,3 % (95 % KI: 4,4; 43,2). Minskning av B-CAP och C-CAP var störst hos barn <36 månaders ålder (vaccinetts effekt var 20,6 % (95 % KI: 6,5; 32,6) respektive 24,2 % (95 % KI: 7,4; 38,0)).

Data på vaccineffekt hos barn >36 månaders ålder tyder på ett avtagande skydd. Skyddets varaktighet mot B-CAP och C-CAP efter 36 månaders ålder är för närvarande inte fastställt.

Resultaten av COMPAS-studien, som utfördes i Latinamerika, bör tolkas med försiktighet på grund av eventuella epidemiologiska skillnader av lunginflammation på olika geografiska platser.

I FinIP studien var vaccineffekten vad gäller minskning av fall av sjukhusdiagnostiserad lunginflammation (identifierad baserat på ICD 10 koder för lunginflammation) 26,7 % (95 % KI: 4,9, 43,5) med 3 +1 spädbarnsschemat och 29,3 % (95 % KI: 7,5, 46,3) med 2 +1 spädbarnsschemat. Med catch-up vaccination var vaccineffekten 33,2 % (95 % KI: 3,0, 53,4) i 7-11 månaders kohorten och 22,4 % (95 % KI: -8,7; 44,8) i 12-18 månaders kohorten.

Akut Otitis Media (AOM)

Två effektstudier, COMPAS och POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), genomfördes med konjugerat pneumokockvaccin som innehåller protein D: Synflorix respektive ett 11-valent konjugerat prototypvaccin (som dessutom innehöll serotyp 3).

I COMPAS ingick 7 214 försökspersoner [totala vaccinerade kohorten (TVC)] i AOM-effektanalysen, varav 5 989 patienter ingick i ATP-kohorten (tabell 3).

Tabell 3: Vaccineffekt mot AOM⁽¹⁾ i COMPAS

Typ eller orsak till AOM	Vaccineffekt (95 % KI) ATP ⁽²⁾
Klinisk AOM	16.1 % (-1.1; 30.4) ⁽³⁾
Alla pneumokockserotyper	56.1 % (13.4; 77.8)
10 pneumokock-vaccinserotyper	67.1 % (17.0; 86.9)
Icke -typningsbar <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15.0 % ⁽⁴⁾ (-83.8; 60.7)

KI Konfidensintervall

(1) Första episoden

(2) Uppföljningsperiod under högst 40 månader räknat från 2 veckor efter tredje primärdos

(3) Inte statistiskt signifikant enligt fördefinierade kriterier (ensidig $p = 0,032$). Dock, i TVC-kohorten var vaccineffekten mot en första klinisk AOM-episod 19 % (95 % KI: 4,4; 31,4)

(4) Inte statistiskt signifikant

I en ytterligare stor randomiserad dubbelblind studie (POET), som genomfördes i Tjeckien och i Slovakien, erhöll 4 907 spädbarn (ATP-kohort) antingen ett 11-valent testvaccin (11Pn-PD) som innehöll de 10 serotyperna i Synflorix (jämte serotyp 3, för vilken skyddseffekt inte påvisades) enligt ett 3, 4, 5 samt 12-15 månaders vaccinationsschema eller ett kontroll-vaccin (hepatit A-vaccin).

Skyddseffekt av detta 11Pn-PD-vaccin mot den första episoden av vaccinserotypspecifik AOM var 52,6 % (95 % KI: 35,0; 65,5).

Serotypspecifik skyddseffekt mot första AOM-episoden påvisades för serotyp 6B (86,5 %, 95 % KI: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %, 95 % KI: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % KI: 6,3; 65,4) och 23F (70,8 %, 95 % KI: 20,8; 89,2). För övriga vaccinserotyper var antalet AOM-fall som rapporterades under denna period för få för att kunna dra någon säker slutsats gällande skyddseffekt. Vaccinets skyddseffekt mot alla AOM-episoder orsakade av någon pneumokockserotyp var 51,5 % (95 % KI: 36,8; 62,9). Vaccinets effekt mot den första episoden av NTHi AOM var 31,1 % (95 % KI: -3,7; 54,2, inte signifikant). Effekten mot alla NTHi AOM-episoder var 35,3 % (95 % KI: 1,8; 57,4). Vaccinets uppskattade totala skyddseffekt mot en klinisk episod av AOM oavsett etiologi var 33,6 % (95 % KI: 20,8; 44,3).

Baserat på immunologisk extrapolering av det funktionella vaccinsvaret (OPA) till Synflorix från det 11-valenta formuleringen som användes i POET-studien, förväntas att Synflorix ger likvärdig skyddseffekt mot AOM orsakad av pneumokocker.

Ingen ökning av incidensen av AOM orsakad av andra bakteriella patogener eller icke vaccin-/icke vaccinerelaterade serotyper observerades varken i COMPAS (baserat på det fåtal rapporterade fallen) eller POET-studien.

Effektivitet mot AOM diagnostiserad av läkare och rapporterad av föräldrar studerades i den integrerade studien inom FinIP-studien. Vaccinets effekt var 6,1 % (95 % KI: -2,7; 14,1) för 3+1-schemat och 7,4 % (95 % KI -2,8; 16,6) för 2+1-schemat för detta AOM-effektmått hos den vaccinerade spädbarnskohorten.

Effekt på bärarskap i nasofarynx (NPC)

Effekten av Synflorix på bärarskap i nasofarynx studerades i två dubbelblinda randomiserade studier med en inaktiv kontroll: i den integrerade studien i FinIP i Finland (5023 individer) och i COMPAS (1700 individer).

I både COMPAS och den integrerade finska studien, minskade Synflorix bärarskapet av vaccintyper med en påtaglig ökning av icke-vaccin (exklusive vaccinerelaterade) serotyper observerade efter booster. Resultaten var inte statistiskt signifikanta för alla analyser i COMPAS. Dock fanns det sammantaget en trend mot en minskning i totalt pneumokockbärarskap.

I båda studierna var det en signifikant individuell minskning av serotyperna 6B och 19F. I den integrerade finska studien,

observeras även en individuell signifikant minskning av de enskilda serotyperna 14, 23F och, i schemat med tre primärdoser, den korsreaktiva serotypen 19A.

I en klinisk studie utvärderades NPC hos hiv-positiva spädbarn (N=83) och hiv-negativa spädbarn födda av hiv-positiva mödrar (N=101) och jämfördes med hiv-negativa spädbarn födda av hiv-negativa mödrar (N=100). Hiv-exponeringen eller hiv-infektionen föreföll inte förändra effekten av Synflorix på pneumockockbärarskap upp till 24-27 månaders ålder, dvs. upp till 15 månader efter booster dosen.

Effektivitet efter lansering

I Brasilien introducerades Synflorix i det nationella vaccinationsprogrammet (NIP) med ett 3+1-schema för spädbarn (vid 2, 4, 6 månaders ålder och en booster dos vid 12 månader) och en catch-up-kampanj för barn upp till 2 års ålder. Baserat på nästan 3 års övervakning efter introduktionen av Synflorix rapporterade en matchad fall-kontrollstudie en signifikant minskning av odlings- eller PCR-bekräftad IPS orsakad av någon vaccinserotyp samt IPS orsakad av de individuella serotyperna 6B, 14 och 19A.

Tabell 4: Sammanfattning av Synflorix effektivitet mot IPS i Brasilien

Typer av IPS ⁽¹⁾	Justerad effektivitet ⁽²⁾ % (95 % KI)
	83,8 % (65,9; 92,3)

Typer av IPS ⁽¹⁾	Justerad effektivitet ⁽²⁾ % (95 % KI)
IPS orsakad av någon vaccinserotyp ⁽³⁾ <ul style="list-style-type: none"> - Invasiv pneumoni eller bakteriemi - Meningit 	81,3 % (46,9; 93,4) 87,7 % (61,4; 96,1)
IPS orsakad av individuella serotyper ⁽⁴⁾ <ul style="list-style-type: none"> - 6B - 14 - 19A 	82,8 % (23,8; 96,1) 87,7 % (60,8; 96,1) 82,2 % (10,7; 96,4)

(1) Odlings- eller PCR-bekräftad IPS.

(2) Den justerade effektiviteten representerar den procentuella minskningen av IPS i den Synflorix-vaccinerade gruppen jämfört med den ovaccinerade gruppen, med kontroll för störfaktorer.

(3) Odlings- eller PCR-bekräftade fall orsakade av serotyp 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F eller 23F bidrog till analysen.

(4) Individuella serotyper för vilka statistisk signifikans uppnåddes i effektivitetsanalysen, med kontroll för störfaktorer (utan justering för multiplicitet).

I Finland introducerades Synflorix i NIP med ett 2+1-schema för spädbarn (vid 3, 5 månaders ålder och en boosterdos vid 12 månader) utan någon catch-up-kampanj. Jämförelser av situationen

före och efter introduktionen i NIP tyder på en signifikant minskning av incidensen av alla typer av odlingsbekräftad IPS, all IPS orsakad av någon vaccinserotyp och IPS orsakad av serotyp 19A.

Tabell 5: Frekvens av IPS och motsvarande frekvensminskning i Finland

IPS	Incidens per 100 000 personår		Relativ frekvensminskning ⁽¹⁾ % (95 % KI)
	Före NIP	Efter NIP	
All odlingsbekräftad	62,9	12,9	80 % (72; 85)
Alla vaccinserotyper ⁽²⁾	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Serotyp 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

(1) Den relativa frekvensminskningen visar hur mycket incidensen av IPS hos barn ≤ 5 år minskades i Synflorix-kohorten (som följdes under 3 år efter introduktion i NIP) jämfört med ålders- och säsongsmatchade ovaccinerade historiska kohorter (som vardera följts under 3-årsperioder före introduktionen av Synflorix i NIP).

(2) Odlingsbekräftade fall orsakade av serotyp 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F eller 23F bidrog till analysen.

Synflorix infördes i barnvaccinationsprogrammet (2 primärvaccinationsdoser till spädbarn yngre än 6 månader med en boosterdos vid 12 månader) i Quebec i Canada efter 4,5 års användning av 7-valent Prevenar. Baserat på 1,5 års uppföljning efter introduktionen på marknaden, med över 90 % täckning i för vaccinet avsedd åldersgrupp, observerades en minskning av

incidensen av IPS orsakad av vaccinserotyper (till stor del på grund av ändring avseende sjukdom orsakad av serotyp 7F) utan en samtidig ökning av icke-vaccinserotyporsakad IPS-incidens. Totalt sett var incidensen av IPS 35/100 000 personår i de kohorter som fick Synflorix och 64/100 000 personår i de kohorter som fick 7-valent Prevenar, vilket motsvarar en statistiskt signifikant skillnad ($p=0,03$). Inget direkt orsaks- och effektsamband kan dras från observationsstudier av denna typ.

Immunogenicitetsdata

Immunologisk "non-inferiority" mot 7-valent Prevenar

Studier av den potentiella skyddseffekten mot IPS före godkännandet baserades på jämförande av immunsvaret mot de sju serotyper som är gemensamma för Synflorix och ett annat konjugerat pneumokockvaccin för vilket skyddseffekt tidigare har utvärderats (dvs. 7-valent Prevenar). Detta i enlighet med rekommendationer av WHO. Immunsvaret mot de tre ytterligare serotyperna i Synflorix mättes också.

I en jämförande "head to head"-studie med 7-valent Prevenar, visades med ELISA att immunsvaret mot Synflorix inte är sämre (non-inferior) än det mot Prevenar för alla serotyper med undantag för serotyp 6B och 23F (övre gränsen av det 96,5 %-konfidensintervallet (KI) för skillnaderna mellan grupperna $>10\%$) (Tabell 6). För serotyp 6B och 23F nådde 65,9 % respektive 81,4 % av spädbarnen som vaccinerades vid 2, 3 och 4 månaders ålder tröskelvärdet för antikroppar (dvs. $0,20\ \mu\text{g/ml}$) en månad efter den tredje Synflorixdosen, att jämföra med 79,0 % respektive 94,1 % efter 3 doser med 7-valent Prevenar. Den kliniska relevansen av

dessa skillnader är oklar, eftersom Synflorix sågs vara effektiv mot IPS orsakad av serotyp 6B i en dubbelblind, kluster-randomiserad klinisk studie (se tabell 1).

Andelen av de vaccinerade som nådde tröskelvärdet för de tre ytterligare serotyperna i Synflorix (1, 5 och 7F) var 97,3 %, 99,0 % respektive 99,5 % och var minst lika bra som det 7-valenta Prevenars sammanlagda respons mot de 7 gemensamma serotyperna (95,8 %).

Tabell 6: Jämförande analys mellan 7-valent Prevenar och Synflorix i procent individer med en antikropps-koncentration $>0,20 \mu\text{g/ml}$ en månad efter tredje vaccindosen

Antikropp	Synflorix		7-valent Prevenar		Skillnaden i % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valent Prevenar minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5 % KI	
Anti-4	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18 C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19 F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23 F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

De geometriska medelkoncentrationerna (GMC) av antikroppar mot de sju gemensamma serotyperna efter primärimmuniseringen var lägre för Synflorix än för 7-valent Prevenar. GMC av antikroppar före booster dosen (8-12 månader efter den sista primärdosen) var generellt likvärdiga för de två vaccinerna. Efter booster dosen var GMC av antikroppar som inducerats av Synflorix lägre för de flesta av de gemensamma serotyperna.

I samma studie visades att Synflorix framkallar funktionella antikroppar mot alla serotyper i vaccinet. För var och en av de sju gemensamma serotyperna uppnådde 87,7 % till 100 % av de vaccinerade med Synflorix och 92,1 % till 100 % av de vaccinerade med 7-valent Prevenar en opsonophagocytic activity (OPA)-titer ≥ 8 en månad efter den tredje dosen. Skillnaden mellan vaccinerna beträffande andelen individer med en OPA-titer ≥ 8 var < 5 % för alla gemensamma serotyper, inklusive 6B och 23F. De geometriska medeltitrarna (GMT) av antikroppar mätt med OPA som framkallades av Synflorix efter primärimmuniseringen och efter boostervaccination var lägre än de som framkallades av 7-valent Prevenar för de 7 gemensamma serotyperna, förutom för serotyp 19F.

För serotyperna 1, 5 och 7F var andelen av de vaccinerade som nådde en OPA-titer ≥ 8 efter primärvaccination 65,7 %, 90,9 % respektive 99,6 % och efter booster dosen 91,0 %, 96,3 % respektive 100 %. OPA-svaret mot serotyp 1 och 5 var lägre än för var och en av de andra serotyperna. Vilken innebörd detta har för skyddseffekten är inte känt. Immunsvaret mot serotyp 7F var i samma storleksordning som för de sju serotyperna som var gemensamma för båda vaccinerna.

Det har också visats att Synflorix inducerar ett immunsvär mot den korsreaktiva serotypen 19A då 48,8 % (95 % KI: 42,9; 54,7) av de vaccinerade uppnådde en OPA-titer ≥ 8 en månad efter en boosterdos.

Administrering av en fjärde dos (boosterdos) under det andra levnadsåret framkallade ett anamnestic antikroppssvar mot vaccinserotyperna och den korsreaktiva serotypen 19A mätt med ELISA och OPA, vilket visar på induktion av immunologiskt minne efter primärimmuniseringen med 3 doser.

Kompletterande immunogenicitetsdata

Spädbarn från 6 veckor till 6 månaders ålder:

Primärvaccinationsschema med 3 doser

I kliniska studier utvärderades Synflorix immunogenicitet efter primärvaccination med 3 doser (6941 individer) enligt olika vaccinations-scheman (vid 6-10-14 veckors, 2-3-4, 3-4-5 eller 2-4-6 månaders ålder) samt efter en fjärde (booster) dos (5645 individer) som gavs minst 6 månader efter den sista primärvaccinationsdosen och från 9 månaders ålder och uppåt. Genomgående observerades jämförbara immunsvär för olika vaccinations-scheman, ett något högre immunsvär noterades dock för 2-4-6 månaders-schemat.

Primärvaccinationsschema med 2 doser

I kliniska studier utvärderades Synflorix immunogenicitet efter primärvaccination med 2 doser (470 individer) enligt olika scheman

(vid 6–14 veckors, 2–4 eller 3–5 månaders ålder) samt efter en tredje (booster) dos (470 individer) som gavs minst 6 månader efter den sista primärvaccinationsdosen och från 9 månaders ålder och uppåt.

En klinisk studie i fyra europeiska länder utvärderade Synflorix immunogenicitet hos individer, som fått 2 eller 3 primärvaccinationsdoser. Trots att det inte var någon signifikant skillnad mellan de två grupperna i procentandelen individer med antikropps-koncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), var procentandelen individer lägre för serotyp 6B och 23F än för de andra vaccinserotyperna (Tabell 7 och Tabell 8). Procentandel individer med en OPA-titer ≥ 8 hos dem som följt 2-dosschemat i jämförelse med dem som följt 3-dosschemat var lägre för serotyp 6B, 18C och 23F (74,4 %, 82,8 % och 86,3 % för 2-dosschemat respektive 88,9 %, 96,2 % och 97,7 % för 3-dosschemat). Generellt var varaktigheten av immunsvaret fram till booster-dosen vid 11 månaders ålder lägre hos individer som primärvaccinerats med 2 doser. Ett boostersvar som tyder på immunologisk priming påvisades för alla vaccinserotyper vid båda vaccinationsregimerna (Tabell 7 och Tabell 8). Efter booster-dosen observerades en lägre procentandel individer med en OPA-titer ≥ 8 vid 2-dosschemat för serotyperna 5 (87,2 % jämfört med 97,5 % för 3-dosschemat) och 6B (81,1 % jämfört med 90,3 %), alla övriga svar var jämförbara.

Trots att det inte var någon signifikant skillnad mellan de två grupperna i procentandelen individer med antikropps-koncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), var procentandelen individer lägre för serotyp 6B och 23F än för de andra vaccinserotyperna (Tabell 7 och Tabell 8). Procentandel individer med en OPA-titer ≥ 8 hos dem som följt 2-dosschemat i

jämförelse med dem som följt 3-dosschemat var lägre för serotyp 6B, 18C och 23F (74,4 %, 82,8 % och 86,3 % för 2-dosschemat respektive 88,9 %, 96,2 % och 97,7 % för 3-dosschemat). Generellt var varaktigheten av immunsvaret fram till booster dosen vid 11 månaders ålder lägre hos individer som primärvaccinerats med 2 doser. Ett boostersvar som tyder på immunologisk priming påvisades för alla vaccinserotyper vid båda vaccinationsregimerna (Tabell 7 och Tabell 8). Efter booster dosen observerades en lägre procentandel individer med en OPA-titer ≥ 8 vid 2-dosschemat för serotyperna 5 (87,2 % jämfört med 97,5 % för 3-dosschemat) och 6B (81,1 % jämfört med 90,3 %), alla övriga svar var jämförbara.

Tabell 7: Procentandelen individer av de primärvaccinerade med 2 doser med antikroppskoncentrationer $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ 1 månad post-primärt och 1 månad efter booster dos

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

Tabell 8: Procentandelen individer av de primärvaccinerade med 3 doser med antikroppskoncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ 1 månad post-primärt och 1 månad efter boosterdos

Antikrop p	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post-primärt			Post-booster		
	%	95 % KI		%	95 % KI	
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

För den korsreaktiva serotypen 19A observerades likvärdiga GMC av antikroppar (ELISA) post-primärt och post-booster för 2-dosschemat [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI: 0,12; 0,17) och 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI: 0,58; 0,92)] och 3-dosschemat [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI: 0,16; 0,24) och 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI: 0,69; 1,11)]. Procentandelen individer med OPA-titrer ≥ 8 och GMT-nivåer observerade post-primärt och post-booster var lägre för 2-dosschemat än för 3-dosschemat. För båda schemana observerades ett boostersvar som tydde på immunologisk priming.

De kliniska konsekvenserna av det lägre immunsvar efter primärimmunisering och efter booster, vilket observerades vid 2-dosschemat, är inte kända.

En klinisk studie utförd i Sydafrika utvärderade Synflorix immunogenicitet efter primärvaccination med 3 doser (vid 6, 10 och 14 veckors ålder) eller 2 doser (vid 6 och 14 veckors ålder) med en efterföljande boosterdos vid 9-10 månaders ålder. Efter primärvaccination var andelen individer som uppnådde tröskelvärdet för antikroppar och OPA-titrar ≥ 8 för vaccinserotyperna likvärdig i 2-dosgruppen jämfört med 3-dosgruppen, med undantag av en lägre OPA-procent för serotyp 14. Efter primärvaccination med 2 doser var GMC av antikroppar och OPA GMT lägre för de flesta vaccinserotyperna.

Vad gäller den korsreaktiva serotypen 19A observerades en likartad andel individer som uppnådde tröskelvärdet för antikroppar och OPA-titrar ≥ 8 samt likvärdig GMC av antikroppar och OPA GMT efter primärvaccination i båda grupperna. Totalt sett var immunsvarets varaktighet före booster dosen lägre i gruppen som fick 2 primärdoser jämfört med gruppen som fick 3 primärdoser för de flesta vaccinserotyperna och var likvärdig för serotyp 19A.

Boosterdos vid 9-10 månaders ålder

I studien som utfördes i Sydafrika framkallade booster dosen given vid 9-10 månaders ålder påtagliga ökning av GMC av antikroppar och OPA GMT för samtliga vaccinserotyper och serotyp 19A i såväl 2-primärdosgruppen och 3-primärdosgruppen, vilket tyder på immunologisk priming.

Boosterdos vid 9-12 jämfört med 15-18 månaders ålder

En klinisk studie utförd i Indien som utvärderade en boosterdos given vid 9-12 eller 15-18 månaders ålder till 66 respektive 71 barn, efter primärvaccination vid 6, 10 och 14 veckors ålder, tydde inte på några skillnader mellan grupperna vad gäller GMC av antikroppar. Hos gruppen som fick booster dosen vid 15-18 månaders ålder observerades högre OPA GMT för de flesta vaccinserotyperna och serotyp 19A. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

Immunologiskt minne

I uppföljningen av den europeiska studien som utvärderade primärimmunisering med 2 respektive 3 doser påvisades en varaktighet av antikroppar vid 36-46 månaders ålder hos individer som följt 2-dos-schemat med efterföljande boosterdos, då minst 83,7 % av individerna förblev seropositiva för vaccinserotyperna och den korsreaktiva serotypen 19A. Hos individer som följt 3-dos-schemat med efterföljande boosterdos förblev minst 96,5 % av individerna seropositiva för vaccinserotyperna och 86,4 % för serotyp 19A. Efter en engångsdos Synflorix, administrerad under det fjärde levnadsåret, var ökningen av GMC av antikroppar (ELISA) och GMT-nivåer (OPA) från före till efter vaccination likartad hos de individer som fått 2 primärdoser och de som fått 3 primärdoser. Dessa resultat tyder på ett immunologiskt minne hos vaccinerade individer för alla vaccinserotyper och den korsreaktiva serotypen 19A.

Ovaccinerade spädbarn och barn i åldern ≥ 7 månader:

Immunsvaret framkallat av Synflorix i tidigare ovaccinerade äldre barn utvärderades i tre kliniska studier.

Den första kliniska studien utvärderade immunsvaret mot vaccinserotyper och den korsreaktiva serotypen 19A hos barn i åldern 7–11 månader, 12–23 månader och 2 till 5 år.

- Barn i åldern 7-11 månader fick ett primärschema med 2 doser med efterföljande boosterdos under det andra levnadsåret. Immunsvaret efter booster dosen var i denna åldersgrupp generellt likvärdigt med det svar som observerades efter en boosterdos till spädbarn som var primärimmuniserade med 3 doser före 6 månaders ålder.
- Hos barn i åldern 12-23 månader var immunsvaren som framkallades efter 2 doser till barnen jämförbart med de svar man fick efter 3 doser hos spädbarn yngre än 6 månader, förutom för vaccinserotyp 18C och 19F liksom serotyp 19A för vilka svaret var högre hos de 12-23 månader gamla barnen.
- Hos barn i åldern 2 till 5 år som fick 1 dos var ELISA GMC för antikroppar jämförbara för 6 vaccinserotyper liksom serotyp 19A jämfört med de som uppnåddes efter ett 3-dos-vaccinschema hos spädbarn yngre än 6 månader medan de var lägre för 4 vaccinserotyper (serotyperna 1, 5, 14 och 23F). OPA GMT var liknande eller högre efter en enkel dos jämfört med en 3-dos-primärserie hos spädbarn yngre än 6 månader, förutom för serotyp 5.

I den andra kliniska studien administrerades en engångsdos fyra månader efter två catch-up doser vid 12–20 månaders ålder vilket framkallade en markant ökning av ELISA GMC och OPA GMT (vid jämförelse av responsen före och efter sista dosen), vilket tyder på att två catch up doser ger advekat primärimmunisering.

Den tredje kliniska studien visade att administration av 2 doser med 2 månaders interval som startar vid 36–46 månaders ålder resulterade i högre ELISA GMC antikroppar och OPA GMT än de som observerades en månad efter 3 dos primärvaccination för varje vaccinserotyp och den korsreaktiva serotypen 19A. Andelen av individer med en ELISA antikroppskoncentration $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ eller en OPA titer ≥ 8 för vardera vaccinserotyp var jämförbar eller högre i den uppföljande gruppen än hos spädbarnen som fått 3 primärdoser.

Varaktigheten av antikroppar har inte studerats efter en primär vaccinationsserie till spädbarn med booster eller efter primärimmunisering med 2 doser till äldre barn.

I en klinisk studie, har man visat att Synflorix kan administreras som boosterdos under det andra levnadsåret till barn som tidigare fått 3 primära doser med 7-valent Prevenar. Denna studie visar att immunsvaret mot de 7 gemensamma serotyperna var jämförbart med det svar som framkallades efter en boosterdos med 7-valent Prevenar. Dock är de barn som primärvaccinerats med 7-valent Prevenar inte grundimmuniserade mot de övriga serotyperna som Synflorix innehåller (1, 5 och 7F). Därför kan graden och varaktigheten av skyddet mot invasiv pneumokocksjukdom och otitis media orsakad av dessa tre serotyper inte förutsägas hos barn i denna åldersgrupp efter en engångsdos av Synflorix.

Immunogenicitetsdata för prematura spädbarn

Immunogeniciteten för Synflorix hos spädbarn som var mycket prematura (27-30 graviditetsveckor) (N=42), prematura (31-36

graviditetsveckor) (N=82) och fullgångna (> 36 graviditetsveckor) (N=132) utvärderades efter primärvaccinationsserie om 3 doser vid 2, 4, 6 månaders ålder. Immunogeniciteten efter en fjärde dos (boosterdos) vid 15 till 18 månaders ålder utvärderades hos 44 mycket prematura, 69 prematura och 127 fullgångna barn.

En månad efter primärvaccination (dvs. efter den tredje dosen) hade minst 92,7 % av individerna erhållit antikropps-koncentrationer $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) och minst 81,7 % erhöill OPA-titer ≥ 8 för varje vaccinserotyp, förutom för serotyp 1 (minst 58,8 % med OPA-titer ≥ 8). Likvärdig GMC och OPA GMT för antikroppar observerades för alla spädbarn med undantag för ett lägre GMC för antikroppar mot serotyp 4, 5, 9V och den korsreaktiva serotypen 19A hos de mycket prematura och mot serotyp 9V hos de prematura och ett lägre OPA GMT mot serotyp 5 hos de mycket prematura spädbarnen. Den kliniska relevansen av dessa skillnader är inte känd.

En månad efter booster-dosen sågs en ökning av GMC (ELISA) och OPA GMT för antikroppar för varje vaccinserotyp och den korsreaktiva serotypen 19A, vilket tyder på ett immunologiskt minne. Likvärdiga GMC och OPA GMT för antikroppar observerades för alla spädbarn med undantag för ett lägre OPA GMT mot serotyp 5 hos mycket prematura spädbarn. Totalt hade minst 97,6 % av individerna erhållit antikropps-koncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) och minst 91,9 % erhöill OPA-titer ≥ 8 för varje vaccinserotyp.

Immunogenicitet hos särskilda populationer

Hiv-positiva (hiv+/+) spädbarn och hiv-negativa spädbarn födda av hiv-positiva mödrar (hiv+/-)

I en klinisk studie utförd i Sydafrika utvärderades immunogeniciteten hos Synflorix administrerat som en primärvaccinationsserie med 3 doser (vid 6, 10 och 14 veckors ålder) med efterföljande boosterdos (vid 9 till 10 månaders ålder) hos 70 hiv-positiva (hiv+/+) spädbarn, 91 hiv-negativa spädbarn födda av hiv-positiva mödrar (hiv+/-) och 93 hiv-negativa spädbarn födda av hiv-negativa mödrar (hiv/-). Endast hiv+/+-spädbarn med stadium 1 (asymtomatisk) eller 2 (lindriga symtom) enligt WHO:s klassificering kunde rekryteras.

För de flesta vaccinserotyperna tydde gruppjämförelser inte på några skillnader i immunsvaret efter primärvaccination mellan grupperna med hiv+/+ och hiv/- eller mellan grupperna med hiv+/- och hiv/-, med undantag av en trend mot en mindre procentandel individer med OPA-titrar ≥ 8 och med lägre OPA GMT i gruppen med hiv+/+. Den kliniska betydelsen av detta lägre OPA-svar efter primärvaccination är inte känd. För den korsreaktiva serotypen 19A tydde resultaten inte på några skillnader i GMC av antikroppar (ELISA) och GMT (OPA) mellan grupperna.

Hos spädbarn med hiv+/+ och hiv+/- framkallade booster dosen av Synflorix kraftiga öknings av GMC av antikroppar (ELISA) och GMT (OPA) för samtliga vaccinserotyper och serotyp 19A, vilket tyder på immunologisk priming. För de flesta vaccinserotyperna och serotyp 19A tydde gruppjämförelser inte på några skillnader efter booster dosen vad avser GMC av antikroppar (ELISA) och GMT (OPA) mellan grupperna med hiv+/+ och hiv/- eller mellan grupperna med hiv+/- och hiv/-.

Resultaten för protein D tydde på att immunsvaren efter primärvaccination och boosterdos var jämförbara mellan grupperna.

I samtliga grupper observerades varaktighet av immunsvaren vid 24–27 månaders ålder, dvs. upp till 15 månader efter boostervaccination.

Barn med sicklecellanemi

En klinisk studie utförd i Burkina Faso utvärderade immunogeniciteten hos Synflorix administrerat till 146 barn med SCD (hemoglobin-SS-anemi, hemoglobin-SC-anemi eller betatalassemi) jämfört med 143 åldersmatchade barn utan SCD. Av barnen med SCD primärvaccinerades 48 barn <6 månaders ålder vid 8, 12 och 16 veckors ålder med efterföljande boosterdos vid 9–10 månaders ålder och 50 barn i åldern 7–11 månader och 48 barn i åldern 12–23 månader började med catch-up-vaccination i enlighet med deras ålder. SCD föreföll inte påverka immunsvaret på Synflorix vad avser någon av vaccinserotyperna, vaccinserotyp 19A eller protein D.

Barn med dysfunktion av mjälten

Synflorix immunogenicitet och säkerhet utvärderades hos ett begränsat antal primärvaccinerade eller icke primärvaccinerade barn och ungdomar med medfödd eller förvärvad aspleni, dysfunktion av mjälten eller komplementbrist: 6 barn i åldern 2–5 år och 40 barn och ungdomar i åldern 6–17 år (Synflorix är indicerat upp till 5 års ålder). Synflorix visades vara immunogent och inga nya säkerhetsproblem observerades i denna studie.

Immunogenicitet hos Synflorix innehållande konserveringsmedlet 2-fenoxietanol (2-PE)

Immunogeniciteten hos Synflorix innehållande konserveringsmedlet 2-PE (tillhandahålls i 4-dosbehållare) bedömdes hos friska spädbarn som vaccinerats vid 6, 10 och 18 veckors ålder och som sedan jämfördes med dem som fått Synflorix utan tillsatt konserveringsmedel (160 inkluderade deltagare per grupp).

Immunsvaren jämfördes med användning av non-inferiority-kriterier i form av kvoten för antikropps-GMC:erna (GMC från deltagargruppen som fått Synflorix utan 2-PE dividerad med GMC från gruppen som fått Synflorix med 2-PE) för var och en av de 10 vaccinserotyperna och för den korsreaktiva serotypen 19A.

Non-inferiority påvisades då den övre gränsen för det tvåsidiga konfidensintervallet (95 % CI) för antikropps-GMC-kvoterna var lägre än 2 för var och en av de 10 vaccinserotyperna och för serotyp 19A. Även OPA GMT låg inom samma intervall för båda grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med en 11-valent vaccinformulering som är representativ för Synflorix visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier avseende säkerhetsfarmakologi, endostoxicitet och toxicitet vid upprepade dosering.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1-dos- och 2-dosbehållare

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

4-dosbehållare

Natriumklorid

2-fenoxietanol

Vatten för injektionsvätskor

För adsorbent, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1-dos- och 2-dosbehållare

4 år

4-dosbehållare

3 år

Efter första öppnandet av flerdosinjektionsflaska:

2-dosbehållare

När 2-dosbehållaren öppnats rekommenderas att den används omedelbart. Om den inte används omedelbart ska vaccinet förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) och ska kasseras om det inte används inom 6 timmar.

4-dosbehållare

När 4-dosbehållaren öppnats kan vaccinet sparas i högst 28 dagar i kylskåp (2 °C - 8 °C) och ska kasseras om det inte används inom 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Flerdosinjektionsflaska

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) för 1 dos med kolvpropp (butylgummi) med eller utan nålar i förpackningar om 1, 10 eller 50.

Injektionsflaska

0,5 ml suspension i injektionsflaska (typ I-glas) för 1 dos med propp (butylgummi) i förpackningar om 1, 10 eller 100.

Flerdosinjektionsflaska

1 ml suspension i injektionsflaska (typ I-glas) för 2 doser med propp (butylgummi) i förpackningar om 100.

2 ml suspension i injektionsflaska (typ I-glas) för 4 doser med propp (butylgummi) i förpackningar om 10 eller 100.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förfylld spruta

En fin vit bottensats med en klar färglös supernatant kan iakttas vid förvaring av den förfyllda sprutan. Detta utgör inget tecken på försämring av vaccinet.

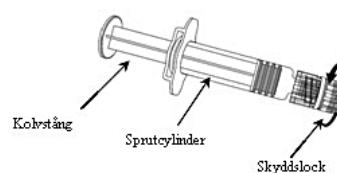
Före administrering ska innehållet i den förfyllda sprutan inspekteras visuellt både före och efter omskakning med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Om något av detta iakttas ska vaccinet kasseras.

Vaccinet bör uppnå rumstemperatur före användning.

Vaccinet ska omskakas väl före användning.

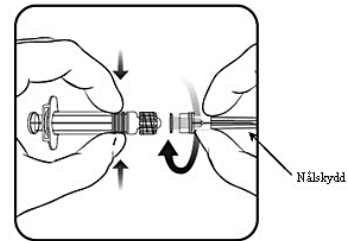
Instruktioner för administrering av vaccinet:

1. Håll **sprutcyllindern** i en hand (undvik att hålla i kolvstången)



och skruva av skyddslocket på sprutan genom att vrida det motsols.

2. Skruva fast nålen medsols på sprutspetsen tills den låser sig.
3. Ta bort nålskyddet, som i vissa fall kan sitta lite hårt.



Injektionsflaska

En fin vit bottensats med en klar färglös supernatant kan iakttas vid förvaring av injektionsflaskan. Detta utgör inget tecken på försämring av vaccinet.

Innehållet i injektionsflaskan ska inspekteras visuellt både före och efter omskakning med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar före administrering. Om något av detta iakttas ska vaccinet kasseras.

Vaccinet bör uppnå rumstemperatur före användning.

Vaccinet ska omskakas väl före användning.

Flerdosinjektionsflaska

En fin vit bottensats med en klar färglös supernatant kan iakttas vid förvaring av injektionsflaskan. Detta utgör inget tecken på försämring av vaccinet.

Före administrering ska innehållet i injektionsflaskan inspekteras visuellt både före och efter omskakning med avseende på främmande partiklar och/eller utseendemässiga förändringar. Om något av detta iakttas ska vaccinet kasseras.

Vaccinet bör uppnå rumstemperatur före användning.

Vaccinet ska omskakas väl före användning.

När en flerdosinjektionsflaska används ska varje dos om 0,5 ml dras upp med en steril nål och spruta. Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika kontamination av innehållet.

Ej använt vaccin och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Förfylld spruta

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

Injektionsflaska

EU/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

Flerdosinjektionsflaska

2-dosinjektionsflaska

EU/1/09/508/009

4-dosinjektionsflaska

EU/1/09/508/012

EU/1/09/508/013

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 30 mars 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22/11/2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.