

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 ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 ^{1,2}	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 ^{1,2}	1 microgrammo
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C ^{1,3}	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F ^{1,4}	3 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F ^{1,2}	1 microgrammo

¹ adsorbito su alluminio fosfato

0,5 milligrammi Al³⁺

² coniugato alla proteina D (derivata da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) proteina vettrice

9-16 microgrammi

³ coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice

5-10 microgrammi

⁴ 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 a 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 da 6 settimane a 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 (quarta) almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario e preferibilmente tra 12 e 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 (terza) è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafo 5.1).

Neonati prematuri nati da 27 a 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 (quarta) è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Neonati e bambini di età ≥ 7 mesi che non siano stati vaccinati prima

- Neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi primarie da 0,5 ml con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Si raccomanda una dose di richiamo (terza) nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi dopo l'ultima dose primaria.
- Bambini di età compresa tra 12 e 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 2 e 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 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. È 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. Inoltre, 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 e sostanzialmente inferiore rispetto alla protezione nei confronti della malattia invasiva causata dai sierotipi contenuti nel vaccino (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 da 6 settimane fino a 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 a 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 da 12 a 23 mesi di età è comparabile alla risposta ottenuta dopo tre dosi nei bambini di età < 7 mesi (vedere paragrafo 5.1). Non è stata valutata la risposta immunitaria alla dose di richiamo dopo due dosi in bambini da 12 a 23 mesi di età, 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 da 12 a 23 mesi di età 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 (CRM₁₉₇ 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

La valutazione di sicurezza di Synflorix è stata basata su studi clinici che hanno documentato la somministrazione di 63.905 dosi di Synflorix come vaccinazione primaria in 22.429 bambini sani e 137 neonati prematuri. Inoltre, 19.466 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 da 2 a 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 rossore al sito di iniezione e irritabilità che si sono verificate rispettivamente dopo circa il 41% e il 55% di tutte le dosi somministrate.

Dopo la vaccinazione di richiamo le reazioni avverse più comuni erano dolore al sito di iniezione ed irritabilità che si sono verificate in circa il 51% ed il 53% 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 locale del ciclo di vaccinazione primaria era simile nei neonati di età < 12 mesi e nei bambini di età > 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 39% dei neonati di età < 12 mesi e da più del 58% dei bambini di età > 12 mesi.

A seguito della vaccinazione di richiamo i bambini di età superiore a 12 mesi sperimentano con maggiore facilità reazioni al sito di iniezione rispetto ai tassi di incidenza di tali reazioni avverse osservati in bambini durante la serie primaria delle vaccinazioni con Synflorix.

A seguito della vaccinazione di recupero in bambini da 12 a 23 mesi di età, è stata riportata più frequentemente orticaria (non comune) rispetto ai tassi osservati in bambini durante la vaccinazione primaria e di richiamo.

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:	($< 1/10.000$)

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Reazioni avverse
Studi Clinici		
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
	Non comune	Pianto anormale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza
	Raro	Convulsioni (incluse convulsioni febbrili)
Patologie vascolari	Molto raro	Malattia di Kawasaki
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Apnea in neonati molto prematuri (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	Orticaria
Patologie sistemiche e	Molto comune	Dolore, arrossamento, gonfiore al sito di

condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	iniezione, febbre rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (età < 2 anni) 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 ipotonico-iporesponsivo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL52

1. 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.

2. Efficacia derivata da studi clinici ed efficacia derivata dalla pratica clinica

L'efficacia derivata da studi clinici e l'efficacia derivata dalla pratica clinica di Synflorix sono state valutate in studi clinici.

In uno studio clinico di larga scala di fase III/IV, in doppio cieco, randomizzato per gruppi, controllato, condotto in Finlandia (FinIP), ibambini erano randomizzati in 4 raggruppamenti secondo le due schedule di vaccinazione infantile [2 dosi (3°, 5° mese di età) o 3 dosi (3°, 4°, 5° mese di età) come schedula primaria seguita da una dose di richiamo all'età di 11 mesi] per ricevere o Synflorix (2/3 dei gruppi) o un vaccino anti-epatite come controllo (1/3 dei gruppi). Nelle coorti di recupero, i bambini di 7-11 mesi di età ricevevano come prima dose di vaccino o Synflorix oppure un vaccino di controllo anti epatite B secondo una schedula primaria a 2 dosi seguita da una dose di richiamo e i bambini di 12-18 mesi di età ricevevano come prima dose di vaccino due dosi di Synflorix oppure di un vaccino di controllo anti epatite A. Il follow up medio dalla prima vaccinazione era da 24 a 28 mesi per la malattia invasiva e la polmonite diagnosticata a livello ospedaliero.

In uno studio correlato (nested), i bambini erano osservati fino a circa 21 mesi di età per verificare l'impatto di Synflorix sulla colonizzazione nasofaringea e la OMA segnalata dai genitori e diagnosticata dal medico.

In uno studio clinico di larga scala di fase III, randomizzato, in doppio cieco (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS) condotto in Argentina, Panama e Colombia, bambini sani di età da 6 a 16 settimane ricevevano Synflorix oppure un vaccino di controllo anti-epatite B a 2, 4 e 6 mesi di età, seguiti rispettivamente da Synflorix o da un vaccino di controllo anti-epatite A somministrato da 15 a 18 mesi di età.

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

Efficacia derivata da studi clinici ed efficacia derivata dalla pratica clinica contro la Malattia Pneumococcica Invasiva (IPD) in studi clinici

Efficacia derivata da studi clinici ed efficacia derivata dalla pratica clinica nella coorte dei bambini di età inferiore a 7 mesi all'arruolamento

L'efficacia derivata dalla pratica clinica o l'efficacia derivata da studi clinici (efficacia complessiva, EV) 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 nello studio FinIP oppure con la schedula 3+1 nello studio COMPAS (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Numero di casi di IPD dovuti a sierotipi presenti nel vaccino ed efficacia del vaccino derivata dalla pratica clinica (FinIP) o efficacia derivata da studi clinici (COMPAS) in bambini di età inferiore a 7 mesi all'arruolamento che abbiano ricevuto almeno una dose di vaccino (coorte totale dei bambini vaccinati)

Tipo di IPD	FinIP					COMPAS		
	No. di casi di IPD			EV (95% IC)		No. di casi di IPD		EV (95% IC)
	Synflorix schedula 3+1	Synflorix schedula 2+1	Controlli ⁽²⁾	Schedula 3+1	Schedula 2+1	Synflorix schedula 3+1	Controlli	Schedula 3+1
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
IPD ⁽¹⁾ da sierotipi del vaccino	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)

IPD da sierotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
IPD da sierotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

IPD Malattia Pneumococcica Invasiva

EV efficacia del vaccino derivata dalla pratica clinica (FinIP) o efficacia derivata da studi clinici (COMPAS)

N Numero di soggetti per gruppo

IC Intervallo di Confidenza

- (1) Nello studio FinIP, 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). Nello studio COMPAS, erano rilevati nel gruppo di controllo, oltre ai sierotipi 6B e 14, i sierotipi 5 (2 casi), 18C (4 casi) e 23F (1 caso).
- (2) i due raggruppamenti dei gruppi dei bambini di controllo erano esaminati cumulativamente
- (3) valore di $p < 0,0001$
- (4) valore di $p = 0,0009$
- (5) nella corte According to Protocol EV era 100% (95% IC: 74,3-100; 0 casi rispetto a 16 casi)

Nello studio FinIP 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. Nello studio COMPAS era 66,7% (95% IC: 21,8-85,9%; 7 casi rispetto a 21 casi).

Efficacia a seguito della vaccinazione di recupero

Fra i 15.447 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 derivata dalla pratica clinica 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 a 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.

2.2 Polmonite

Efficacia nella pratica clinica/efficacia negli studi clinici contro la polmonite

L'efficacia contro la polmonite è stata valutata nello studio COMPAS. 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^a 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) ≥ 40 mg/L.

L'efficacia del vaccino contro la B-CAP, osservata all'analisi ad interim, è presentata di seguito (tabella 2).

Tabella 2: 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^a dose di Synflorix oppure di vaccino di controllo, ed efficacia del vaccino (coorte According To Protocol)

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^a 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 batteriemica 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.

Nello studio FinIP l'efficacia del vaccino nel ridurre i casi di polmonite diagnosticati in ospedale (identificati sulla base dei codici ICD 10 per la polmonite) era il 26,7% (95% IC: 4,9; 43,5) nella schedula 3+1 e il 29,3% (95% IC: 7,5; 46,3) nella schedula 2+1. Per le vaccinazioni di recupero l'efficacia del vaccino era il 33,2% (95% IC: 3,0; 53,4) nella coorte 7-11 mesi e il 22,4% (95% IC: - 8,7; 44,8) nella coorte 12-18 mesi.

2.3. Otite Media Acuta (OMA)

Efficacia contro la OMA negli studi clinici

Sono stati condotti due studi di efficacia COMPAS e POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) con vaccini pneumococcici coniugati contenenti la proteina D; rispettivamente, Synflorix e un vaccino sperimentale 11-valente coniugato (che contiene in aggiunta il sierotipo 3).

Nello studio COMPAS, 7.214 soggetti [Coorte totale vaccinati (TVC)] sono stati inclusi per l'analisi di efficacia in OMA, 5.989 dei quali erano nella coorte According To Protocol (Tabella 3).

Tabella 3: Efficacia del vaccino contro l'OMA⁽¹⁾ in COMPAS

Tipo o causa di OMA	Efficacia del vaccino (95% IC)
	ATP ⁽²⁾
OMA clinica	16,1% (-1,1;30,4) ⁽³⁾
Qualsiasi sierotipo di pneumococco	56,1% (13,4;77,8)
10 sierotipi di pneumococco del vaccino	67,1% (17,0; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8;60,7)

N Numero di soggetti per gruppo

IC Intervallo di Confidenza

(1) Primo episodio

(2) Periodo di follow up per un massimo di 40 mesi a partire dalla 2^a settimana successiva alla terza dose primaria

(3) Non statisticamente significativo sulla base di criteri pre-definiti (p unilaterale=0,032). Tuttavia nella coorte TVC, l'efficacia del vaccino contro il primo episodio clinico di OMA era 19% (95% IC: 4,4; 31,4)

(4) Non statisticamente significativo.

In un altro ampio studio randomizzato in doppio cieco (POET) condotto nella Repubblica Ceca ed in Slovacchia, 4.907 neonati (coorte ATP) hanno ricevuto o il 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). L'efficacia del vaccino contro il primo episodio di OMA da NTHi era 31,1% (95% IC: 3,7; 54,2, non significativo). L'efficacia contro qualsiasi episodio di OMA da NTHi era 35,3% (95% IC: 1,8; 57,4). 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.

Non è stato osservato un aumento dell'incidenza di OMA dovuta ad altri batteri patogeni o sierotipi non

presenti nel vaccino o non cross-reattivi sia nello studio COMPAS (sulla base dei pochi casi riportati) o nello studio POET.

L'efficacia di campo contro l'OMA segnalata dai genitori e diagnosticata dal medico è stata studiata nello studio correlato (nested) allo studio FinIP. L'efficacia di campo del vaccino era 6,1% (95% IC: 2,7; 14,1) per la schedula 3+1 e 7,4% (95% IC: 2,8; 16,6) per la schedula 2+1 per questa misura di esito OMA nella corte di bambini vaccinati.

2.4. Impatto sulla colonizzazione nasofaringea (NPC)

L'effetto di Synflorix sulla colonizzazione nasofaringea è stato studiato in due studi randomizzati in doppio cieco che hanno impiegato un controllo inattivo: nello studio correlato di FinIP in Finlandia (5.023 soggetti) e in COMPAS (1.700 soggetti).

Sia nello studio COMPAS che nello studio correlato Finlandese, Synflorix ha ridotto significativamente la colonizzazione dei tipi correlati al vaccino con un aumento apparente dei tipi non vaccinali (esclusi quelli cross-reattivi) osservato dopo il richiamo. I risultati non erano statisticamente significativi in tutte le analisi condotte nello studio COMPAS. Tuttavia, valutata nell'insieme, si è osservata una tendenza per la diminuzione complessiva della colonizzazione da pneumococco.

In entrambi gli studi si assisteva ad una diminuzione significativa dei sierotipi individuali 6B e 19F.

Nello studio Finlandese correlato, è stata osservata anche una riduzione significativa dei sierotipi individuali 14, 23F e, nella schedula primaria a 3 dosi, del sierotipo cross-reattivo 19A.

3. Dati di immunogenicità

3.1 Non-inferiorità immunologica rispetto a Prevenar 7-valente

La valutazione della efficacia potenziale nei confronti della IPD effettuata prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio era basata sul confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi in comune fra Synflorix ed un altro vaccino pneumococcico coniugato per il quale era stata precedentemente valutata l'efficacia protettiva (cioè Prevenar 7-valente), secondo quanto raccomandato dalla OMS. Erano anche state misurate le risposte immunitarie ai tre ulteriori sierotipi presenti in Synflorix.

In uno studio di confronto diretto con Prevenar 7-valente, era stata dimostrata la non-inferiorità della risposta immunitaria a Synflorix misurata mediante il test ELISA per tutti i sierotipi, ad eccezione di 6B e 23F (limite superiore del 96,5% IC circa la differenza fra gruppi >10%) (Tabella 4). Per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente, il 65,9% e l'81,4% dei bambini vaccinati a 2, 3 e 4 mesi raggiungeva la soglia anticorpale (cioè 0,20 µg/ml) un mese dopo la terza dose di Synflorix rispetto al 79,0% e 94,1% rispettivamente, dopo tre dosi di Prevenar 7-valente. La rilevanza clinica di tali differenze non è chiara, dal momento che è stato osservato che Synflorix è efficace contro la IPD causata dal sierotipo 6B (vedere Tabella 1) in uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato per gruppi.

La percentuale di vaccinati che raggiungeva il valore soglia per i tre sierotipi aggiuntivi presenti in Synflorix (1, 5 e 7F) era rispettivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% ed era almeno equivalente alla risposta aggregata a Prevenar 7-valente nei confronti dei 7 sierotipi comuni (95,8%).

Tabella 4: Analisi comparativa fra Prevenar 7-valente e Synflorix della percentuale dei soggetti con concentrazioni anticorpali ≥ 0.20 µg/ml un mese dopo la dose 3

Anticorpi	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Differenza in % ≥ 0.20 µg/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 medie geometriche delle concentrazioni anticorpali successive alla vaccinazione primaria (GMCs) determinate da Synflorix contro i sette sierotipi comuni erano inferiori a quelle determinate da Prevenar 7-valente. Le GMCs precedenti la vaccinazione di richiamo (da 8 a 12 mesi dopo l'ultima dose della serie primaria) erano generalmente simili per i due vaccini. Dopo la dose di richiamo le GMCs determinate da Synflorix erano inferiori per la maggior parte dei sierotipi in comune con Prevenar 7-valente.

Nello stesso studio, Synflorix ha dimostrato di sviluppare anticorpi funzionali verso tutti i sierotipi presenti nel vaccino. Per ciascuno dei sette sierotipi in comune, dall'87,7% al 100% dei vaccinati con Synflorix e dal 92,1% al 100% dei vaccinati con Prevenar 7-valente ha raggiunto un titolo OPA ≥ 8 un mese dopo la terza dose. La differenza fra entrambi i vaccini in termini di percentuale di soggetti con titoli OPA ≥ 8 era $<5\%$ per tutti i sierotipi in comune, inclusi 6B e 23F. Le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs) OPA successivi alla vaccinazione primaria ed alla vaccinazione di richiamo, sviluppati da Synflorix, erano inferiori a quelli sviluppati da Prevenar 7-valente per i sette sierotipi comuni, ad eccezione del sierotipo 19F.

Per i sierotipi 1, 5 e 7F, le percentuali dei vaccinati con Synflorix che raggiungevano un titolo OPA ≥ 8 erano rispettivamente 65,7%, 90,9% e 99,6% dopo il ciclo di vaccinazione primaria e 91,0%, 96,3% e 100% dopo la dose di richiamo. La risposta OPA per i sierotipi 1 e 5 era di magnitudine inferiore di quella per ciascuno degli altri sierotipi. Le implicazioni di questi risultati per l'efficacia protettiva non sono note. La risposta al sierotipo 7F era del medesimo ordine di grandezza di quella sviluppata nei confronti dei sette sierotipi in comune fra i due vaccini.

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

3.2 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 ≥ 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 5 e tabella 6). La percentuale di soggetti con titoli OPA ≥ 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 5 e tabella 6). Dopo la dose di richiamo nella schedula a due dosi è stata osservata una percentuale inferiore di soggetti con titoli OPA ≥ 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 5: 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

<i>Anticorpi</i>	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (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 6:

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.

<i>Anticorpi</i>	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (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.

Neonati e bambini di età ≥ 7 mesi, 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 da 7 a 11 mesi, da 12 a 23 mesi e da 2 a 5 anni di età.

Il gruppo di 7-11 mesi ha 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 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 bambini di età inferiore a 6 mesi, 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 erano simili per 6 dei 10 sierotipi vaccinali ma inferiori per 4 di essi (sierotipi 1, 5, 14 e 23F) rispetto a quelle raggiunte a seguito di una schedula di vaccinazione a 3-dosi in bambini di età inferiore a 6 mesi. Le GMT OPA erano simili o superiori a seguito di una singola dose rispetto ad un ciclo primario a tre dosi in bambini di età inferiore a 6 mesi, 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 da 36 a 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 ≥ 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.

3.3. 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 ≥ 8 per tutti i sierotipi presenti nel vaccino, ad eccezione del sierotipo 1 (almeno 58,8% con titoli OPA ≥ 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 ≥ 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.

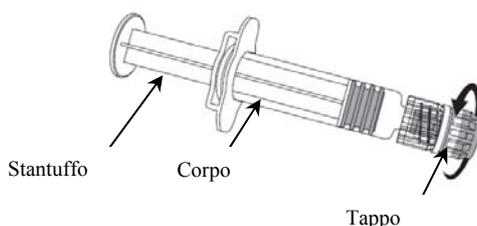
Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo la miscelazione per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

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

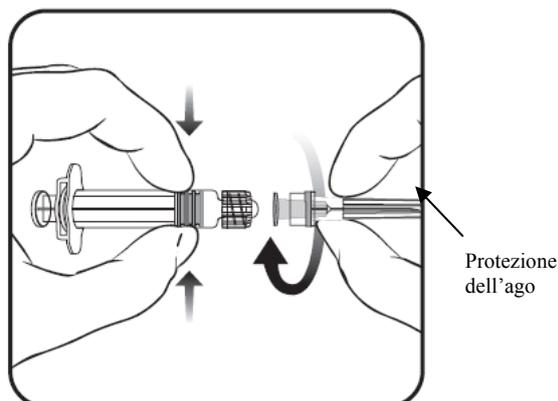
Il vaccino deve essere ben miscelato prima dell'uso.

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
Data dell'ultimo rinnovo: 21 Febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

25/09/2014

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