Lipińska Marta

Od: [redacted]
Wysłano: 2 listopada 2017 16:34
Do: [redacted]
Temat: FW: [EXTERNAL] pilne zapytanie w sprawie szczepionki p/ pneumokokom

jest

From: [redacted]
Sent: Wednesday, August 16, 2017 1:55 PM
To: [redacted]
Cc: [redacted]
Subject: Fwd: [EXTERNAL] pilne zapytanie w sprawie szczepionki p/ pneumokokom

Kasiu, zgodnie z rozmowa, serdeczne dzieki za pomoc
M

Begin forwarded message:

> **From:** [redacted]
> **Date:** 16 August 2017 at 11:52:08 GMT+2
> **To:** [redacted]
> **Subject: [EXTERNAL] pilne zapytanie w sprawie szczepionki p/ pneumokokom**
> **Reply-To:** [redacted]
>
> Szanowny Panie Dyrektorze
>
> W nawiązaniu do dzisiejszej rozmowy w sprawie możliwości dostarczenia szczepionki p/ pneumokokom uprzejmie proszę o informację dot. liczby możliwych do zaoferowania dawek tej szczepionki **z uwzględnieniem 24-miesięcznego terminu ważności szczepionki** licząc od daty dostawy.
> Będę zobowiązana za potraktowanie sprawy jako bardzo pilnej i odpowiedź do jutra do g. 8.15.
>
> Z poważaniem
>
> [redacted]
> *Starszy Specjalista w Zespole ds. Przetargów*
> *Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia*

NARODOWY INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO
–PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24
Centrala: (+48 22) 54-21-400, Dyrektor: (+48 22) 849-76-12
Fax: (+48 22) 849-74-84, (+48 22) 849-35-13,
www.pzh.gov.pl; e-mail: dyrektor@pzh.gov.pl
Regon: 000288461 NIP: 525-000-87-32,
Konto: 47 1240 6003 1111 0000 4940 5512

Warszawa, dnia 29.08.2017 r.

ES 585/2017

Pfizer Trading Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

W odpowiedzi na pismo z dnia 28.08.2017 r. Zakład Badania Surowic i Szczepionek NIZP-PZH przesyła orzeczenie o zwolnieniu z obowiązku kontroli seryjnej wstępnej produktu leczniczego **FSME-IMMUN 0,25 ml Junior** seria **VNR1R12B**.

KIEROWNIK
Zakładu Badania Surowic i Szczepionek
dr hab. Aleksandra Zasada
prof. nadzw. NIZP-PZH

ZA ZGODNOŚĆ
Z ORYGINAŁEM
WARSZAWA
10. 11. 2017

NARODOWY INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO
– PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY
Zakład Badania Surowic i Szczepionek
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24
Tel: (+48 22) 542 12 12 , Fax: (+48 22) 542 13 11
www.pzh.gov.pl, e-mail: les@pzh.gov.pl

Orzeczenie nr ES 585/2017
o zwolnieniu z obowiązku kontroli seryjnej wstępnej produktu leczniczego

Zwolnienie następuje na podstawie art. 65 ust. 4 pkt. 1 i 3, ust. 5 i 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., nr 45, poz. 271 z późn. zm.), art. 114 Dyrektywy 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zmienionej przez Dyrektywę 2004/27/EC oraz w oparciu o Europejską Administracyjną Procedurę Zwalniania Serii.

Nazwa handlowa:	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior
~~Nazwa międzynarodowa~~/nazwa według Farmakopei Europejskiej/nazwa powszechnie stosowana:	Tick-borne encephalitis vaccine (inactivated)/ *Vaccinum encephalitidis ixodibus advectae inactivatum*
Numer serii/Końcowy numer serii przed konfekcjonowaniem (jeżeli dotyczy):	VNR1R12B
Rodzaj opakowania:	ampułko-strzykawka z igłą
Całkowita liczba opakowań w danej serii:	1 538
Liczba dawek w opakowaniu bezpośrednim:	1 dawka/0,25 ml
Data rozpoczęcia okresu ważności:	24.10.2016
Data ważności:	31.03.2019
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu wydającego:	12187 Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Nazwa i adres wytwórcy:	Pfizer Manufacturing Austria GmbH Uferstrasse 15 2304 Orth an der Donau, Austria
Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego (jeżeli inny niż wytwórca):	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ Wielka Brytania

Na podstawie OCABR nr ZAT-170147 z dnia 19.01.2017 wydanego przez AGES (Austria) oraz na podstawie danych zawartych w dokumencie Marketing Information Form z dnia 31.07.2017 (Aneks IV do procedury OCABR PA/PH/OMCL (17) 65, DEF obowiązujący od 01.07.2017 r.) produkt leczniczy ww. serii jest zwolniony z obowiązku przeprowadzenia kontroli seryjnej wstępnej na terenie Rzeczpospolitej Polskiej.

Orzeczenie otrzymuje:

Pfizer Trading Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Imię i nazwisko: Prof. dr hab. Mirosław J. Wysocki

Stanowisko: Dyrektor NIZP-PZH

Nr egzemplarza: ...01.....

29.08.2017

Data wydania

Podpis:

Z UPOWAŻNIENIA DYREKTORA NIZP-PZH
dr hab. [illegible]
Kierownik Laboratorium Szkoła
Badania Surowic i Szczepionek NIZP-PZH

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa (Polska)

632/17/08/2017/KS/H&V

Warszawa, dnia 17.08.2017 r.

Szanowna Pani
Olga Bieleń
Starszy Specjalista
w Zespole ds. Przetargów
Zakład Zamówień Publicznych
przy Ministrze Zdrowia
Al. Jerozolimskie 155
02-326 Warszawa

Szanowna Pani,

W odpowiedzi na przesłane dnia 16.08.2017 r. drogą mailową zapytanie dotyczące: **liczby możliwych do zaoferowania dawek szczepionki PCV 13 z uwzględnieniem 24 – miesięcznego terminu ważności szczepionki licząc od daty dostawy,** chciałabym zapewnić, iż Pfizer Trading Sp. z o.o. bezpośrednio lub poprzez partnerów handlowych jest w stanie dostarczyć 1 200 000 dawek szczepionki PCV 13 z wymaganym 24 miesięcznym terminem ważności, bądź też inną niezbędną do realizacji zadania ilość, pod warunkiem otrzymania informacji o oczekiwanej dostawie z co najmniej 3 miesięcznym wyprzedzeniem.

Wspomniany wyżej 3 miesięczny okres poprzedzający planowaną dostawę w ramach potencjalnego zamówienia jest powiązany z procesem produkcji szczepionki PCV 13 oraz procesem planowania i dystrybucji produktu w krajach Unii Europejskiej. Pfizer Trading Sp. z o.o. jest w stanie wywiązać się ze złożonej powyżej deklaracji wyłącznie w sytuacji zachowania 3 miesięcznego okresu pomiędzy otrzymaniem informacji o zapotrzebowaniu na PCV 13 a oczekiwanym terminem dostawy.

Z poważaniem,

Dorota Hryniewiecka-Firlej

Prezes Zarządu
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, dnia 2017 -10- 0 2

GŁÓWNY INSPEKTOR SANITARNY

Marek Posobkiewicz

GIS-BI-OI-0631-016/AZ/17
SK 34709/2017

Pani Anna Banaszewska
biuro@kpgz.pl

Szanowna Pani,

w nawiązaniu do wniosku o udzielenie informacji publicznej przesłanego do Głównego Inspektoratu Sanitarnego za pośrednictwem poczty elektronicznej w dniu 25 września 2017 r., w trybie przewidzianym w ustawie z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1764), w załączeniu przekazuję żądaną informację publiczną.

Główny Inspektor Sanitarny
z up.
Grzegorz Hudzik
Zastępca Głównego Inspektora Sanitarnego

Załącznik:
zbiorczy stan preparatów *Synflorix*– 2 strony.

ZA ZGODNOŚĆ
Z ORYGINAŁEM
WARSZAWA
10. 11. 2017

Centralna Baza Rezerw

Data wygenerowania 28-09-2017

Zbiorczy stan preparatów na dzień 28-09-2017

Nazwa preparatu	Seria	JM	Ilość	Data ważności
PSO A (8). pneumokoki PCV-10			**Łączna ilość:**	**790597**
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła Belgia	ASPNA765AT	ampułkostrzykawka	8314	2019-01-31
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA800AB	ampułkostrzykawka	124600	2018-03-31
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA803AA	ampułkostrzykawka	32760	2018-03-31
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA803AB	ampułkostrzykawka	8800	2018-03-31
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA852AA	ampułkostrzykawka	563688	2018-06-30
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA711AD	ampułkostrzykawka	18499	2018-09-30
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA711AH	ampułkostrzykawka	7948	2018-09-30
SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA711AI	ampułkostrzykawka	19998	2018-09-30

Centralna Baza Rezerw

Data wygenerowania 28-09-2017

Zbiorczy stan preparatów na dzień 28-09-2017

SYNFLORIX - szczep. p. pneumokokom, polisacharyd., skoniugow., ads., 0,5 ml, 1 amp.-strzyk + 1 igła BELGIA	ASPNA749CC	ampułkostrzykawka	5990	2018-11-30

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Synflorix zawiesina do wstrzykiwań
Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w opakowaniu wielodawkowym

Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4[1,2]	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14[1,2]	1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C[1,3]	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F[1,4]	3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F[1,2]	1 mikrogram

[1] adsorbowany na fosforanie glinu	0,5 miligrama Al^{3+}
[2] skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*)	9-16 mikrogramów
[3] skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	5-10 mikrogramów
[4] skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym	3-6 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.
Szczepionka jest mętną, białą zawiesiną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Informacje na temat zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez określone serotypy pneumokokowe przedstawiono w punktach 4.4 i 5.1.

Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu chorób wywoływanych przez pneumokoki w różnych grupach wiekowych, jak również zmienności danych epidemiologicznych na różnych obszarach geograficznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schematy uodparniania szczepionką Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami.

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego
Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka) (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego
Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana już w wieku 6 tygodni, a druga dawka dwa miesiące później.
Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka) (patrz punkt 5.1).

Wcześniaki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)

U wcześniaków urodzonych po co najmniej 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.
Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1).

Niemowlęta i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy, które nie były szczepione

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek szczepienia pierwotnego, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego.

- dzieci w wieku 12 miesięcy – 5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do inwazyjnej choroby pneumokokowej (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (SCD) lub zakażenie HIV) mogą otrzymać szczepionkę Synflorix (patrz punkt 4.4 i 5.1) w schemacie:
- u niemowląt tak jak opisane w punkcie „Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego" powyżej.
- u wcześniej nieszczepionych dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy i poniżej 2 lat, zgodnie z opisem w punkcie „Niemowlęta i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy, które nie były szczepione" powyżej.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.
Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczepionki Synflorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnie. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix.

U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i *Haemophilus influenzae* typu b.

Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce, za wyjątkiem reagującego krzyżowo serotypu 19A (patrz punkt 5.1), lub przed bezotoczkowymi szczepami *Haemophilus influenzae.*
Synflorix nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową, zapaleniem płuc lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oraz reagujący krzyżowo serotyp 19A. Dodatkowo, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego i zapalenia płuc są wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy *Streptococcus pneumoniae* reprezentowane przez szczepionkę, uważa się, że ogólna ochrona przed tymi chorobami będzie ograniczona i istotnie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną spowodowaną przez serotypy szczepionkowe i serotyp 19A (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych Synflorix indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej, zapalenia płuc lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy (patrz punkt 5.1).

Synflorix jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix odpowiednie do wieku dzieci w momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia (patrz punkt 4.2). Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5. roku życia.

U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV, prenatalnej ekspozycji na leczenie antyretrowirusowe i/lub HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona.

Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci zakażonych HIV (bezobjawowo lub z małym nasileniem objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), dzieci z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV oraz u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkty 4.8 i 5.1). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz immunogenności szczepionki Synflorix w innych grupach pacjentów z zaburzeniami odporności, u których szczepienie należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt 4.2).

Dzieci w wieku poniżej dwóch lat powinny otrzymywać szczepionkę Synflorix według odpowiedniego dla danego wieku schematu szczepienia (patrz punkt 4.2). Stosowanie skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podania 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci w wieku ≥ 2 lat z chorobami (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, brak śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroby przewlekłe lub inne choroby powodujące zaburzenia odporności), które powodują zwiększone ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej. W przypadkach, kiedy jest to zalecane, dzieci z grup ryzyka w wieku ≥ 24 miesięcy, które otrzymały szczepienie pierwotne szczepionką Synflorix powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Dostępne dane kliniczne dla paracetamolu i ibuprofenu sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może zmniejszyć częstość występowania gorączki, podczas gdy profilaktyczne stosowanie ibuprofenu wykazało ograniczony wpływ na zmniejszenie częstości występowania gorączki. Dane kliniczne sugerują, że paracetamol może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix. Jednakże, znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:
- u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych (patrz punkt 4.8).
- u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z innymi szczepionkami

Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM_{197} i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie szczepionek nie miało wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną i profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem odpowiedzi w odniesieniu do wirusa polio typu 2, w przypadku którego uzyskiwano rozbieżne wyniki w różnych badaniach (seroprotekcja w zakresie od 78 do 100%). Dodatkowo, kiedy jednocześnie podawano skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT) i dawkę uzupełniającą szczepionki Synflorix w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki szczepionki Synflorix jako szczepienie pierwotne, stwierdzano niższe średnie geometryczne stężeń (GMCs) i średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMTs) dla jednego serotypu pneumokokowego (18C). Nie zaobserwowano wpływu jednoczesnego podawania szczepionek na pozostałe dziewięć serotypów pneumokokowych. Obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na skoniugowany Hib-TT, antygen błoniczy i antygen tężcowy. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji.

Podawanie z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można się spodziewać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie dojść do wytworzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych

Patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Szczepionka Synflorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży i laktacji, zaś badania dotyczące wpływu na procesy rozrodcze u zwierząt nie były prowadzone.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa szczepionki Synflorix była oparta na badaniach klinicznych, w których podano 63 905 dawek szczepionki Synflorix grupie 22 429 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 19 466 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix.

We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio około 41% i 55% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku około 51% i 53% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.

Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Miejscowa reaktogenność po szczepieniu pierwotnym była podobna u niemowląt < 12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 39% niemowląt < 12 miesięcy i u ponad 58% dzieci > 12 miesięcy.

Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci > 12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego szczepionką Synflorix.

Po szczepieniu wychwytującym (catch-up) u dzieci w wieku 12 do 23 miesięcy pokrzywka była zgłaszana częściej (niezbyt często), w porównaniu z częstością występowania u dzieci podczas szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Reaktogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki ≥ 38°C i >39°C odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar.

W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane (dla wszystkich grup wiekowych) uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem podzielono na grupy według częstości występowania.

Częstość występowania podano jako:
Bardzo często: (≥ 1/10)
Często: (≥ 1/100 do <1/10)
Niezbyt często: (≥ 1/1 000 do <1/100)
Rzadko: (≥ 1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko: (<1/10 000)

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Dane z badań klinicznych		
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk)
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i	Bardzo często	Utrata łaknienia

odżywiania		
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość
	Niezbyt często	Nietypowy płacz
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Choroba Kawasaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka ≥38°C mierzona w odbytnicy (wiek do 2 lat)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie, gorączka >39°C mierzona w odbytnicy (wiek < 2 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek
Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:		
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka mierzona w odbytnicy ≥38°C (wiek 2 do 5 lat)
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak świąd, gorączka mierzona w odbytnicy > 40°C (wiek < 2 lat), gorączka >39°C mierzona w odbytnicy (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny

Szczególne grupy pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Synflorix oceniano u 83 niemowląt z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (HIV+/+) (z zakażeniem bezobjawowym lub o małym nasileniu objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), 101 niemowląt z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV (HIV+/-) i 50 niemowląt z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD), które otrzymały szczepienie pierwotne. Spośród tych niemowląt dawkę uzupełniającą otrzymało odpowiednio 76, 96 i 49 niemowląt. Bezpieczeństwo szczepionki Synflorix oceniano także u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 7-11 miesięcy i wszystkie otrzymały dawkę uzupełniającą oraz u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 12-23 miesięcy. Wyniki badań wskazują na zbliżoną reaktogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix w grupach ryzyka i u zdrowych dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52

1. Dane epidemiologiczne

W szczepionce zawartych jest 10 serotypów pneumokokowych, które należą do serotypów najczęściej wywołujących zachorowania w Europie. Powodują one około 56%–90% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) u dzieci w wieku < 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 5 i 7F odpowiadają za 3,3%–24,1% przypadków IChP, zależnie od kraju i okresu badania.

Zapalenie płuc o różnorodnej etiologii jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności dzieci na świecie. Na podstawie badań prospektywnych ocenia się, że 30-50% przypadków zapalenia płuc wywoływanych jest przez *Streptococcus pneumoniae.*

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) jest chorobą o różnorodnej etiologii powszechnie występującą u dzieci. Bakterie mogą być przyczyną 60%–70% epizodów klinicznych OZUŚ. *Streptococcus pneumoniae* i bezotoczkowe szczepy *Haemophilus influenzae* (NTHi) są najczęstszymi przyczynami bakteryjnego OZUŚ na całym świecie.

2. Skuteczność i efektywność w badaniach klinicznych

W dużym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym III/IV fazy z randomizacją klasterową w Finlandii (FinIP) dzieci zostały podzielone losowo na 4 grupy zgodnie z zastosowanymi dwoma schematami szczepienia pierwotnego [2 dawki (3, 5 miesięcy) lub 3 dawki (3, 4, 5 miesięcy), po którym następowało szczepienie uzupełniające w wieku 11 miesięcy], w których dzieci otrzymywały szczepionkę Synflorix (2/3 klasterów) lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby jako kontrolę (1/3 klasterów). W kohortach szczepień wychwytujących (catch-up), dzieci rozpoczynające szczepienie w wieku 7-11 miesięcy otrzymywały szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw WZW B jako szczepionkę kontrolną, zgodnie z 2-dawkowym schematem szczepienia pierwotnego, po którym następowało szczepienie uzupełniające, natomiast dzieci rozpoczynające szczepienie w wieku 12-18 miesięcy otrzymywały 2 dawki szczepionki Synflorix lub szczepionki przeciw WZW A jako szczepionki kontrolnej. Średni okres obserwacji pod kątem wystąpienia choroby inwazyjnej i diagnozowanego w szpitalu zapalenia płuc wynosił 24 do 28 miesięcy od podania pierwszej dawki. W badaniu zagnieżdżonym obserwowano dzieci do około 21. miesiąca życia, aby ocenić wpływ na nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej oraz OZUŚ diagnozowane przez lekarza, zgłaszane przez rodziców.
W dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS) przeprowadzonym w Argentynie, Panamie i Kolumbii zdrowe niemowlęta w wieku od 6 do 16 tygodni otrzymywały szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw zapaleniu wątroby typu B (w grupie kontrolnej) w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a następnie szczepionkę Synflorix lub szczepionkę przeciw zapaleniu wątroby typu A (w grupie kontrolnej) w wieku od 15 do 18 miesięcy.

2.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa (w tym posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakteriemią, bakteriemia)

Efektywność/skuteczność w kohorcie niemowląt w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania

Efektywność lub skuteczność (VE) szczepionki Synflorix w zapobieganiu potwierdzonej hodowlą IChP, wywoływanej przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce, wykazano u niemowląt, które otrzymywały szczepionkę w schemacie 2+1 lub 3+1 w badaniu FinIP lub w schemacie 3+1 w badaniu COMPAS (patrz tabela 1).

Tabela 1: Liczba przypadków IChP wywoływanej przez serotypy zawarte w szczepionce i efektywność (FinIP) lub skuteczność (COMPAS) szczepionki u niemowląt, w wieku poniżej 7 miesięcy w chwili włączenia do badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (cała kohorta zaszczepionych niemowląt)

Typ IChP	FinIP					COMPAS		
	Liczba przypadków IChP			VE (95% CI)		Liczba przypadków IChP		VE (95% CI)
	Synflorix schemat 3+1	Synflorix schemat 2+1	Kontrola[2]	Schemat 3+1	Schemat 2+1	Synflorix schemat 3+1	Kontrola	Schemat 3+1
	N 10 273	N 10 054	N 10 200			N 11 798	N 11 799	
IChP - serotyp szczepionkowy [1]	0	1	12	100%[3] (82,8; 100)	91.8%[4] (58,3; 99,6)	0	18	100%[5] (77,3; 100)
IChP - serotyp 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
IChP- serotyp 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IChP Inwazyjna Choroba Pneumokokowa
VE Efektywność szczepionki (FinIP) lub skuteczność (COMPAS)
N liczba pacjentów w grupie
CI przedział ufności
(1) W badaniu FinIP poza serotypami 6B i 14, potwierdzone hodowlą przypadki IChP wywoływane przez serotypy szczepionkowe obejmowały serotyp 7F (1 przypadek w klasterach, gdzie stosowano schemat 2+1), 18C, 19F i 23F (po 1 przypadku w każdym klasterze kontrolnym). W badaniu COMPAS występowały przypadki IChP wywoływane, poza serotypami 6B i 14, przez serotyp 5 (2 przypadki), 18C (4 przypadki) i 23F (1 przypadek) w grupie kontrolnej.
(2) dwie grupy klasterów kontrolnych łącznie
(3) wartość p<0,0001
(4) wartość p=0,0009
(5) w kohorcie ATP VE wynosiła 100% (95% CI: 74,3-100; 0 w stosunku do 16 przypadków)

W badaniu FinIP obserwowana ogólna VE w zapobieganiu IChP potwierdzonej hodowlą wynosiła 100% (95% CI: 85,6-100; 0 przypadków w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 3+1, 85,8% (95% CI: 49,1-97,8; 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) dla schematu 2+1 oraz 93% (95% CI: 74,9-98,9; 2 przypadki w stosunku do 14 przypadków) niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia pierwotnego. W badaniu COMPAS wynosiła 66,7% (95% CI: 21,8-85,9; 7 przypadków w stosunku do 21 przypadków).

Efektywność po szczepieniu wychwytującym (catch-up)

W grupie 15 447 dzieci w kohortach catch-up, które otrzymały szczepionkę nie wystąpił żaden przypadek IChP potwierdzonej hodowlą, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano 5 przypadków IChP wywoływanej przez serotypy szczepionkowe (serotypy 4, 6B, 7F, 14 i 19F).

2.2 Zapalenie płuc

Skuteczność w zapobieganiu zapaleniu płuc oceniano w badaniu COMPAS. 23 738 zdrowych niemowląt otrzymało szczepionkę Synflorix lub szczepionkę kontrolną przeciw WZW B w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, a następnie szczepionkę Synflorix lub szczepionkę kontrolną przeciw WZW A w wieku 15 do 18 miesięcy. Średni czas obserwacji po upływie 2 tygodni od podania 3 dawki w kohorcie ATP wynosił 23 miesiące (zakres od 0 do 34 miesięcy) dla analizy wstępnej (IA) i 30 miesięcy (zakres od 0 do 44 miesięcy) dla analizy końcowej. Pod koniec analizy wstępnej lub na koniec okresu obserwacji zgodnej z protokołem (ATP) średni wiek wynosił odpowiednio 29 miesięcy (zakres od 4 do 41 miesięcy) i 36 miesięcy (zakres od 4 do 50 miesięcy). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dawkę uzupełniającą (booster) w kohorcie ATP wynosił 92,3% w obu analizach.

Skuteczność szczepionki Synflorix w zapobieganiu występującym po raz pierwszy epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc (Community Acquired Pneumonia - CAP) o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej, występującym po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki wykazano w kohorcie ATP (wartość P≤ 0,002) w analizie wstępnej (oparta na zdarzeniach, główny cel badania).
Pozaszpitalne zapalenie płuc o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej (B-CAP) jest definiowane jako potwierdzone radiologicznie przypadki CAP z zagęszczeniami pęcherzykowymi/wysiękiem opłucnowym w obrazie radiologicznym klatki piersiowej lub bez zagęszczeń pęcherzykowych, ale z poziomem białka C reaktywnego (CRP) ≥ 40 mg/l.

Obserwowaną w analizie wstępnej skuteczność szczepionki w zapobieganiu B-CAP przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 2).

Tabela 2: Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod B-CAP po upływie 2 tygodni od podania trzeciej dawki szczepionki Synflorix lub szczepionki kontrolnej i skuteczność szczepionki (kohorta ATP)

Synflorix N=10 295		Szczepionka kontrolna N=10 201		Skuteczność szczepionki
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N liczba pacjentów w grupie
n/% liczba/odsetek pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod CAP o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej w dowolnym czasie po upływie 2 tygodni od podania trzeciej dawki
CI Przedział ufności

W analizie wstępnej (kohorta ATP), skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszym epizodom CAP, z zagęszczeniami pęcherzykowymi lub wysiękiem opłucnowym (C-CAP wg definicji WHO) wynosiła 25,7% (95% CI: 8,4; 39,6), natomiast w zapobieganiu pierwszym epizodom klinicznie podejrzewanego CAP, kierowanego do potwierdzenia radiologicznego wynosiła 6,7% (95% CI: 0,7; 12,3).

W analizie na koniec badania (kohorta ATP), skuteczność szczepionki (w odniesieniu do pierwszych epizodów) w zapobieganiu B-CAP wynosiła 18,2% (95% CI: 4,1; 30,3), w zapobieganiu C-CAP 22,4% (95% CI: 5,7; 36,1) i w zapobieganiu klinicznie podejrzewanemu CAP, kierowanemu do potwierdzenia radiologicznego wynosiła 7,3% (95% CI: 1,6; 12,6). Skuteczność wynosiła 100% (95% CI: 41,9; 100) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc z bakteriemią lub ropniakami, wywoływanemu przez serotypy szczepionkowe.
Skuteczność szczepionki w zapobieganiu B-CAP przed podaniem dawki uzupełniającej i w momencie podania lub po podaniu dawki uzupełniającej wynosiła odpowiednio 13,6% (95% CI:-11,3;33,0) i 21,7% (95% CI: 3,4; 36,5). W zapobieganiu C-CAP wynosiła odpowiednio 15,1% (95% CI:-15,5;37,6) i 26,3% (95% CI: 4,4;43,2). Zmniejszenie występowania B-CAP i C-CAP było największe u dzieci w wieku poniżej 36 miesięcy (skuteczność szczepionki odpowiednio 20,6% (95% CI: 6,5;32,6) i 24,2% (95% CI 7,4;38,0)).

Dane o skuteczności szczepionki u dzieci w wieku >36 miesięcy sugerują zmniejszanie się ochrony. Długotrwałość ochrony przeciw B-CAP i C-CAP u dzieci w wieku powyżej 36 miesięcy nie została do tej pory ustalona.
Wyniki badania COMPAS, które zostało przeprowadzone w Ameryce Łacińskiej należy interpretować ostrożnie, w związku z możliwymi różnicami w epidemiologii zapalenia płuc w różnych obszarach geograficznych.

W badaniu FinIP, efektywność szczepionki w zmniejszaniu liczby przypadków zapalenia płuc diagnozowanych szpitalnie (identyfikowanych w oparciu o kody ICD 10 dla zapalenia płuc) wynosiła 26,7%(95% CI: 4,9; 43,5) w schemacie szczepienia 3+1 oraz 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) w schemacie szczepienia 2+1. Dla szczepienia wychwytującego (catch-up) efektywność szczepionki wynosiła 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) w kohorcie 7-11 miesięcy i 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) w kohorcie 12-18 miesięcy.

2.3 Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

Przeprowadzono dwa badania skuteczności, COMPAS i POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), z zastosowaniem skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom zawierających białko D: odpowiednio szczepionki Synflorix i 11-walentnej badanej szczepionki skoniugowanej (dodatkowo zawierającej serotyp 3).

W badaniu COMPAS w analizie skuteczności w zapobieganiu OZUŚ uwzględniono 7214 pacjentów [Total Vaccinated cohort (TVC)], z których 5989 było w kohorcie ATP (Tabela 3).

Tabela 3: Skuteczność szczepionki w zapobieganiu OZUŚ (1) w badaniu COMPAS

Typ lub przyczyna OZUŚ	Skuteczność szczepionki (95% CI)
	ATP(2)
Kliniczne OZUŚ	16,1% (-1,1; 30,4)(3)
Jakikolwiek serotyp pneumokokowy	56,1% (13,4; 77,8)
10 pneumokokowych serotypów szczepionkowych	67,1% (17,0; 86,9)
Bezotoczkowy *Haemophilus influenzae* (NTHi)	15,0%(4) (-83,8; 60,7)

CI Przedział ufności
(1) Pierwszy epizod
(2) Okres obserwacji maksymalnie 40 miesięcy począwszy od 2 tygodni po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego
(3) Statystycznie nieistotne zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (jednostronne p=0,032). Jednak w kohorcie TVC, skuteczność szczepionki przeciw pierwszemu epizodowi OZUŚ z objawami klinicznymi wynosiła 19% (95% CI: 4,4; 31,4).
(4) Statystycznie nieistotne

W innym dużym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu (POET) przeprowadzonym w Czechach i na Słowacji 4907 niemowląt (kohorta ATP) otrzymało badaną 11-walentną szczepionkę (11Pn-PD) zawierającą 10 serotypów zawartych również w szczepionce Synflorix (oraz serotyp 3, którego skuteczności nie udowodniono) lub szczepionkę przeciw WZW A (grupa kontrolna). Szczepienia przeprowadzono według następującego schematu: 3, 4, 5 i 12-15 miesiąc życia.

Skuteczność szczepionki 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego epizodu OZUŚ wywoływanego przez serotypy zawarte w szczepionce wynosiła 52,6% (95% CI: 35,0; 65,5). Wykazano swoistą serotypowo skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi OZUŚ w odniesieniu do serotypów 6B (86,5%, 95%CI: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% CI: 6,3; 65,4) i 23F (70,8%,

95% CI: 20,8; 89,2). W odniesieniu do innych serotypów zawartych w szczepionce liczba przypadków OZUŚ była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu każdemu epizodowi OZUŚ wywołanemu przez dowolny serotyp pneumokokowy wynosiła 51,5% (95% CI: 36,8; 62,9). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi OZUŚ wywołanemu przez NTHi wynosiła 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2, nieistotne). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu każdemu epizodowi OZUŚ wywołanemu przez NTHi wynosiła 35,3% (95% CI: 1,8; 57,4). Szacuje się, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu każdemu klinicznemu epizodowi zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii wynosiła 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

W oparciu o pomostowanie immunologiczne funkcjonalnej odpowiedzi na szczepienie (OPA) Synflorixem i 11-walentną szczepionką podawaną w badaniu POET, przewiduje się, że Synflorix zapewni podobną skuteczność ochronną przeciw OZUŚ wywoływanemu przez pneumokoki.

Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania OZUŚ wywoływanego przez inne patogeny bakteryjne lub serotypy pneumokoków nie zawarte w szczepionce/nie związane ze szczepionką w badaniu COMPAS (w oparciu o niewielką liczbę zgłoszonych przypadków) ani w badaniu POET.

Skuteczność w zapobieganiu diagnozowanemu przez lekarza OZUŚ zgłaszanemu przez rodziców była badana w badaniu zagnieżdżonym w obrębie badania FinIP. Efektywność szczepionki wynosiła 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) dla schematu 3+1 i 7,4% (95% CI -2,8; 16,6) dla schematu 2+1 dla tego punktu końcowego OZUŚ w szczepionej kohorcie niemowląt.

2.4 Wpływ na nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej (nasopharyngeal carriage – NPC)

Wpływ szczepionki na nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej był badany w dwóch podwójnie zaślepionych badaniach z randomizacją przy użyciu nieaktywnej kontroli: w badaniu zagnieżdżonym w badaniu FinIP w Finlandii (5023 pacjentów) i w badaniu COMPAS (1700 pacjentów).
Zarówno w badaniu COMPAS jak i w zagnieżdżonym badaniu w Finlandii szczepionka Synflorix zmniejszała nosicielstwo serotypów szczepionkowych, z obserwowanym po dawce uzupełniającej wyraźnym wzrostem serotypów nie występujących w szczepionce (z wyłączeniem serotypów związanych ze szczepionką). Wyniki nie były statystycznie istotne dla wszystkich analiz w badaniu COMPAS. Jednak uwzględniając całościowo oba badania, występowała tendencja spadkowa dla ogólnego nosicielstwa pneumokoków.
W obydwu badaniach występował istotny spadek dla serotypów 6B i 19F. W zagnieżdżonym badaniu w Finlandii, obserwowano znaczący spadek dla poszczególnych serotypów 14, 23F i, w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, dla reagującego krzyżowo serotypu 19A.

W badaniu klinicznym oceniano występowanie NPC u dzieci z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (N=83) i u dzieci z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV (N=101) i porównano do występowania NPC u dzieci z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV urodzonych przez matki HIV- ujemne (N=100). Narażenie na zakażenie HIV lub zakażenie HIV nie zmieniało wpływu szczepionki Synflorix na nosicielstwo pneumoków u dzieci do wieku 24-27 miesięcy, w szczególności do 15 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym.

3. Efektywność w oparciu o dane z nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

W Brazyli, szczepionka Synflorix została wprowadzona do narodowego programu szczepień (NIP) z zastosowaniem schematu 3+1 u niemowląt (w wieku 2, 4, 6 miesięcy oraz dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) ze szczepieniem wychwytującym (catch-up) dzieci w wieku do 2 lat. W oparciu o prawie 3 lata nadzoru prowadzonego po wprowadzeniu szczepionki Synflorix, dopasowane badanie kliniczno-kontrolne wykazało istotne zmniejszenie liczby zachorowań na IChP, potwierdzoną badaniem mikrobiologicznym lub PCR, powodowaną przez dowolny serotyp szczepionkowy oraz IChP powodowaną przez poszczególne serotypy: 6B, 14 i 19A.

Tabela 4: Podsumowanie efektywności Synflorixu w odniesieniu do IChP w Brazylii

Typ IChP [1]	Skorygowana efektywność [2] % (95% CI)
IChP spowodowana dowolnym serotypem szczepionkowym[3]	83,8% (65,9;92,3)
- Inwazyjne zapalenie płuc lub bakteriemia	81,3% (46,9;93,4)
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	87,7% (61,4;96,1)
IChP spodowodwane przez poszczególne serotypy[4]	
- 6B	82,8% (23,8;96,1)
- 14	87,7% (60,8;96,1)
- 19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) IChP potwierdzone hodowlą lub PCR
(2) Skorygowana efektywność reprezentuje procentowe zmniejszenie częstości występowania IChP w grupie szczepionej szczepionką Synflorix w porównaniu do grupy, która nie była szczepiona, kontrolowane pod kątem czynników zakłócających.
(3) Przypadki serotypów 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F potwierdzone hodowlą lub PCR, które uwzględniono w analizie.
(4) Poszczególne serotypy istotne statystycznie w analizie efektywności, kontrolowane pod kątem czynników zakłócających (nie przeprowadzono korekty dla wielokrotności serotypów).

W Finlandii szczepionkę Synflorix wprowadzono do NIP z zastosowaniem schematu 2+1 u niemowląt (w wieku 3, 5 miesięcy oraz dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) bez szczepienia wychwytującego. Porównanie sytuacji przed i po NIP wskazuje na istotne zmniejszenie występowania IChP potwierdzonej hodowlą, powodowanej przez dowolny serotyp, IChP powodowanej przez dowolny serotyp szczepionkowy oraz IChP powodowanej przez serotyp 19A.

Tabela 5: Zapadalność na IChP i odpowiednio procentowe zmniejszenie zapadalności w Finlandii

IChP	Zapadalność na 100,000 osobo-lat		Względne zmniejszenie zapadalności[1] % (95% CI)
	Przed NIP	Po NIP	
Dowolna potwierdzona hodowlą	62,9	12,9	80% (72;85)
Spowodowana dowolnym serotypem szczepionkowym[2]	49,1	4,2	92% (86;95)
Spowodowana serotypem 19A	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Względne zmniejszenie częstości wskazuje o ile zmniejszyło się występowanie IChP u dzieci w wieku ≤5 lat w kohorcie szczepionej szczepionką Synflorix (obserwowane przez 3 lata po wprowadzeniu NIP) wobec dopasowanych względem wieku i sezonowości historycznych nieszczepionych kohort (z których każda była obserwowana przez okres 3 lat, przed wprowadzeniem szczepionki Synflorix do NIP).
(2) Potwierdzone badaniem mikrobiologicznym przypadki serotypów 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F uwzględnione w analizie.

W prowincji Quebec w Kanadzie Synflorix został wprowadzony do programu szczepień masowych u niemowląt (2 dawki szczepienia pierwotnego podawane niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy i dawka uzupełniająca w wieku 12 miesięcy) po 4,5 latach stosowania 7-walentnej szczepionki Prevenar. W oparciu

o 1,5 roczną obserwację prowadzoną po wprowadzeniu szczepionki Synflorix z ponad 90% pokryciem grupy podlegającej szczepieniu, zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na IChP, wywoływaną przez serotypy szczepionkowe (w dużym stopniu dzięki zmianom dotyczącym choroby wywoływanej przez serotyp 7F) bez jednoczesnego wzrostu częstości zachorowań na IChP, wywoływaną przez serotypy nie występujące w szczepionce. Całkowita częstość występowania IChP wyniosła 35/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały szczepionkę Synflorix i 64/100 000 osobo-lat w kohortach, które otrzymywały 7-walentną szczepionkę Prevenar, co jest różnicą istotną statystycznie (p=0,03). Nie można ustalić bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego na podstawie tego typu badań obserwacyjnych.

4. Informacje dotyczące immunogenności

4.1 Równoważność odpowiedzi immunologicznej w stosunku do 7-walentnej szczepionki Prevenar.

Ocena potencjalnej skuteczności w zapobieganiu IChP przed rejestracją oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar), zgodnie z zaleceniami WHO. Badano również odpowiedź immunologiczną na dodatkowe 3 serotypy zawarte w szczepionce Synflorix.

W bezpośrednim badaniu porównawczym z 7-walentną szczepionką Prevenar wykazano metodą ELISA co najmniej równoważność odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu szczepionki Synflorix w odniesieniu do wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypów 6B i 23F (górna granica 96,5% CI dla różnicy między grupami >10%) (Tabela 6). W przypadku serotypów 6B i 23F progowe stężenie przeciwciał (tj.0,20 µg/ml), po miesiącu od podania trzeciej dawki szczepionki Synflorix (w schemacie 2, 3 i 4 m.ż.), uzyskano u odpowiednio 65,9% i 81,4% zaszczepionych w porównaniu do 79,0% i 94,1% po szczepieniu trzema dawkami 7-walentnej szczepionki Prevenar. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest jasne, gdyż wykazano skuteczność szczepionki Synflorix w zapobieganiu IChP wywoływanej przez serotyp 6B w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z randomizacją klasterową (patrz tabela 1).

Odsetek zaszczepionych, którzy osiągnęli progowe stężenie przeciwciał w odniesieniu do trzech dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5 i 7F), wynosił odpowiednio 97,3%, 99,0% i 99,5% i był co najmniej równoważny łącznej odpowiedzi immunologicznej na podanie 7-walentnej szczepionki Prevenar w odniesieniu do 7 wspólnych serotypów (95,8%).

Tabela 6: Porównanie odsetków pacjentów zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar i szczepionką Synflorix, którzy miesiąc po 3. dawce szczepionki uzyskali stężenie przeciwciał ≥ 0,20 µg/ml

Przeciwciała	Synflorix		7-walentny Prevenar		Różnica w % ≥ 0,20µg/ml (7-walentny Prevenar minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
Anty-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anty-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anty-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anty-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anty-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anty-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anty-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Po szczepieniu pierwotnym szczepionką Synflorix średnie geometryczne stężeń (GMCs) przeciwciał wobec 7 wspólnych serotypów były niższe niż po szczepieniu 7-walentną szczepionką Prevenar. Średnie geometryczne stężeń przed podaniem dawki uzupełniającej (8-12 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego) były zbliżone dla obu szczepionek. Po dawce uzupełniającej GMCs dla większości wspólnych

serotypów były niższe w przypadku szczepionki Synflorix w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W tym samym badaniu wykazano, że Synflorix indukuje wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w szczepionce. W odniesieniu do wszystkich wspólnych serotypów miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 osiągnęło, po miesiącu od podania trzeciej dawki, od 87,7% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix i odpowiednio od 92,1% do 100% zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar. Różnica pomiędzy obiema szczepionkami pod względem odsetka pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA ≥ 8 wynosiła ≤ 5% dla wszystkich wspólnych serotypów, w tym 6B i 23F. Po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym średnie geometryczne mian (GMTs) przeciwciał w teście OPA były w przypadku szczepionki Synflorix niższe dla wszystkich wspólnych serotypów, z wyjątkiem serotypu 19F, w porównaniu z 7-walentną szczepionką Prevenar.

W odniesieniu do serotypów 1, 5 i 7F odsetki zaszczepionych szczepionką Synflorix, u których uzyskano miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8, wynosiły odpowiednio 65,7%, 90,9% i 99,6% po szczepieniu pierwotnym i 91,0%, 96,3% i 100% po dawce uzupełniającej. Odpowiedź immunologiczna wobec serotypów 1 i 5 oceniana w teście OPA była słabsza w porównaniu z odpowiedzią wobec pozostałych serotypów. Znaczenie tego faktu dla skuteczności ochronnej szczepionki nie jest znane. Odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypu 7F była zbliżona do odpowiedzi w stosunku do siedmiu wspólnych dla obu szczepionek serotypów.

Wykazano także, że szczepionka Synflorix wywołuje odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u 48,8% (95% CI: 42,9; 54,7) zaszczepionych, osiągających miano przeciwciał oznaczane metodą OPA ≥ 8, miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej.

Podanie czwartej dawki (dawki uzupełniającej) w drugim roku życia wywołało odpowiedź anamnestyczną mierzoną za pomocą testów ELISA i OPA w odniesieniu do serotypów zawartych w szczepionce oraz reagującego krzyżowo serotypu 19A, co świadczy o indukowaniu pamięci immunologicznej po trójdawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

4.2 Dodatkowe informacje dotyczące immunogenności

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

W badaniach klinicznych oceniano immunogenność szczepionki Synflorix podawanej w 3-dawkowym cyklu szczepienia pierwotnego (6941 osób), w różnych schematach dawkowania (w tym w wieku 6-10-14 tygodni, 2-3-4, 3-4-5 lub 2-4-6 miesięcy) oraz po czwartej (uzupełniającej) dawce (5645 osób), podanej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego i po ukończeniu 9 miesięcy. W analizowanych schematach szczepienia obserwowano porównywalną odpowiedź immunologiczną na podanie szczepionki, chociaż przy stosowaniu schematu 2-4-6 miesięcy poziomy przeciwciał były nieco wyższe.

2-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego

W badaniach klinicznych oceniano immunogenność szczepionki Synflorix stosowanej w 2-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (470 osób), w różnych schematach dawkowania (w tym w wieku 6-14 tygodni, 2-4 lub 3-5 miesięcy i po trzeciej (uzupełniającej) dawce (470 osób), podanej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego i po ukończeniu 9 miesięcy.

W badaniu klinicznym, przeprowadzonym w czterech państwach europejskich, oceniano immunogenność szczepionki Synflorix u osób, które otrzymały szczepienie pierwotne w schemacie 2-dawkowym lub 3-dawkowym. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dwiema grupami w odsetkach pacjentów ze stężeniem przeciwciał ≥0,20 µg/ml (ELISA), jednakże odsetki pacjentów z takim stężeniem przeciwciał dla serotypów 6B i 23F były niższe niż dla pozostałych serotypów szczepionkowych (tabela 7 i 8). Odsetek

pacjentów z mianami przeciwciał ≥8 w teście OPA dla schematu dwudawkowego w porównaniu ze schematem trzydawkowym był niższy w odniesieniu do serotypów 6B, 18C i 23F (odpowiednio 74,4%, 82,8%, 86,3% dla schematu dwudawkowego 88,9%, 96,2% i 97,7% dla schematu trzydawkowego). Odpowiedź immunologiczna, aż do podania dawki uzupełniającej w 11 m.ż. była słabsza w grupie, która otrzymała 2 dawki szczepionki. W przypadku obu schematów, po podaniu dawki uzupełniającej uzyskano odpowiedź anamnestyczną na dawkę uzupełniającą w odniesieniu do każdego z serotypów szczepionkowych (tabela 7 i tabela 8). Po podaniu dawki uzupełniającej, obserwowano niższy odsetek pacjentów z mianami OPA ≥8 dla serotypów 5 (87,2% wobec 97,5% dla grupy która otrzymała szczepienie pierwotne w schemacie trzydawkowym) i 6B (81,1% wobec 90,3%), poza tym odpowiedzi były porównywalne.

Tabela 7: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 2 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał ≥ 0,20 µg/ml jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	≥ 0,20 µg/ml (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95% CI	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93.0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

Tabela 8: Odsetki pacjentów, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia pierwotnego i uzyskali stężenia przeciwciał ≥ 0,20 µg/ml jeden miesiąc po szczepieniu pierwotnym i jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym

Przeciwciała	≥ 0,20 µg/ml (ELISA)					
	Po szczepieniu pierwotnym			Po szczepieniu uzupełniającym		
	%	95% CI		%	95% CI	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Dla reagującego krzyżowo serotypu 19A obserwowano podobne średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMCs) oznaczanych metodą ELISA po szczepieniu pierwotnym i po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 2-dawkowym (0,14 µg/ml (95% CI: 0,12; 0,17) i 0,73 µg/ml (95% CI: 0,58; 0,92)) i w schemacie 3-dawkowym (0,19 µg/ml (95% CI: 0,16; 0,24) i 0,87 µg/ml (95% CI: 0,69; 1,11)). Odsetek pacjentów ze średnimi geometrycznymi mianami (GMTs) ≥ 8 w teście OPA, obserwowany po szczepieniu pierwotnym i po dawce uzupełniającej, był mniejszy w schemacie 2-dawkowym w stosunku do 3-dawkowego. W obu schematach obserwowana odpowiedź na dawkę uzupełniającą wskazywała na wytworzoną odpowiedź immunologiczną po szczepieniu pierwotnym.

Znaczenie kliniczne słabszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 2-dawkowym nie jest znane.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki oceniano immunogenność szczepionki Synflorix po 3-dawkowym (w wieku 6-10-14 tygodni) lub 2-dawkowym (w wieku 6-14 tygodni) cyklu szczepienia pierwotnego, po którym podawano dawkę uzupełniającą w wieku 9-10 miesięcy. Po szczepieniu pierwotnym, dla serotypów szczepionkowych odsetki pacjentów osiągających wymagane miano przeciwciał oraz ze średnimi geometrycznymi mianami (GMTs) ≥ 8 w teście OPA były zbliżone po 2-dawkowym i 3-dawkowym cyklu szczepienia, za wyjątkiem niższych odsetek OPA dla serotypu 14. Średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMCs) i średnie geometryczne miana (GMTs) w teście OPA były mniejsze po cyklu 2-dawkowym dla większości serotypów szczepionkowych.
Dla reagującego krzyżowo serotypu 19A obserwowano podobne odsetki pacjentów osiągających wymagane miano przeciwciał oraz średnie geometryczne miana (GMTs) ≥ 8 w teście OPA i podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMCs) oraz średnie geometryczne miana (GMTs) w teście OPA w obu grupach po szczepieniu pierwotnym.
Utrzymywanie się przeciwciał przed podaniem dawki uzupełniającej było mniejsze w grupie cyklu 2-dawkowego w porównaniu do grupy cyklu 3-dawkowego dla większości serotypów szczepionkowych i podobne dla serotypu 19A.

Dawka uzupełniająca w wieku 9-10 miesięcy

W badaniu przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki podanie dawki uzupełniającej w wieku 9-10 miesięcy powodowało znaczne zwiększenie średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) i średnich geometrycznych mian (GMTs) w teście OPA dla każdego z serotypów szczepionkowych i dla serotypu 19A, zarówno w grupie zaszczepionej w 2-dawkowym jak i i 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Dawka uzupełniająca w wieku 9-12 a 15-18 miesięcy

Badanie kliniczne przeprowadzone w Indiach, oceniające podanie dawki uzupełniającej w wieku 9-12 i 15-18 miesięcy u odpowiednio 66 i 71 dzieci, po szczepieniu pierwotnym w wieku 6, 10 i 14 tygodni nie wskazało na różnice pomiędzy grupami w zakresie średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs). Obserwowano większe średnie geometyczne miana przeciwciał w teście OPA w grupie, która otrzymała dawkę uzupełniającą w wieku 15-18 miesięcy dla większości serotypów szczepionkowych oraz serotypu 19A. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jednak znane.

Pamięć immunologiczna
Obserwacja (follow-up) po europejskim badaniu oceniającym 2 i 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego wykazała utrzymywanie się przeciwciał u pacjentów w wieku 36-46 miesięcy, którzy otrzymali szczepienie pierwotne w schemacie dwudawkowym oraz szczepienie uzupełniające i co najmniej 83,7% pacjentów pozostawało seropozytywnych w stosunku do serotypów szczepionkowych oraz reagującego krzyżowo serotypu 19A. U pacjentów, którzy otrzymali trzydawkowy schemat szczepienia pierwotnego oraz dawkę uzupełniającą, co najmniej 96,5% pozostawało seropozytywnych w stosunku do serotypów szczepionkowych oraz 86,4% w stosunku do serotypu 19A. Po podaniu jednej dodatkowej dawki szczepionki Synflorix w 4 roku życia krotność zwiększenia średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs), oznaczanych metodą ELISA i średnich geometrycznych mian (GMTs) w teście OPA, otrzymanych przed szczepieniem i po szczepieniu, była zbliżona zarówno u pacjentów, którzy otrzymali 2-dawkowy, jak i 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego. Otrzymane wyniki wskazują na istnienie pamięci immunologicznej u pacjentów po szczepieniu pierwotnym w stosunku do wszystkich serotypów.

Niemowlęta i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy, które nie były szczepione:

Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez szczepionkę Synflorix u uprzednio nieszczepionych starszych dzieci była oceniana w trzech badaniach klinicznych.

W pierwszym badaniu klinicznym oceniano odpowiedź immunologiczną na serotypy szczepionkowe i reagujący krzyżowo serotyp 19A u dzieci w wieku 7-11 miesięcy, 12-23 miesięcy i 2 do 5 lat:

- Dzieci w wieku 7-11 miesięcy otrzymały 2 dawki szczepienia pierwotnego, a następnie dawkę uzupełniającą w drugim roku życia. Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej w tej grupie wiekowej była porównywalna do odpowiedzi na dawkę uzupełniającą u dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego przed ukończeniem 6 miesięcy życia.

- U dzieci w wieku 12-23 miesięcy odpowiedzi immunologiczne po dwóch dawkach były porównywalne do odpowiedzi uzyskanych po trzech dawkach u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, z wyjątkiem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do serotypów 18C i 19F oraz serotypu 19A. W przypadku tych serotypów lepszą odpowiedź uzyskano u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.

- U dzieci w wieku 2 do 5 lat, które otrzymały 1 dawkę szczepionki, średnie geometryczne stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) były podobne dla 6 serotypów szczepionkowych oraz serotypu 19A, w porównaniu do występujących u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, które otrzymały szczepienie w schemacie 3-dawkowym, natomiast były one niższe dla 4 serotypów szczepionkowych (serotypy 1, 5, 14 i 23F). Średnie geometryczne mian przeciwciał (OPA GMTs) były podobne lub wyższe po podaniu jednej dawki niż po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, za wyjątkiem serotypu 5.

W drugim badaniu klinicznym jedna dawka podawana cztery miesiące po dwóch dawkach szczepienia wychwytującego (catch-up), przeprowadzonego w wieku 12-20 miesięcy, powodowała istotne zwiększenie średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) (kiedy porównywano odpowiedzi przed i po ostatniej dawce), wskazując, że podanie dwóch dawek szczepienia wychwytującego stanowi wystarczający schemat szczepienia pierwotnego w tej grupie wiekowej.

Trzecie badanie kliniczne wykazało, że podanie 2 dawek w odstępie 2 miesięcy, zaczynając w wieku 36-46 miesięcy powodowało wystąpienie wyższych średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) niż obserwowane miesiąc po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, dla każdego z serotypów szczepionkowych oraz reagującego krzyżowo serotypu 19A. Odsetki pacjentów ze stężeniami przeciwciał ≥20 µg/ml (ELISA) i mianami przeciwciał ≥8 (OPA) dla każdego serotypu szczepionkowego były porównywalne lub wyższe w grupie szczepionej później (catch-up group) niż u niemowląt szczepionych w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego.

Nie badano długotrwałego utrzymywania się przeciwciał po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego u niemowląt wraz z dawką uzupełniającą lub po zastosowaniu 2-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego u starszych dzieci.

W jednym z badań klinicznych wykazano, że szczepionkę Synflorix można bezpiecznie podawać jako dawkę uzupełniającą w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki 7-walentnej szczepionki Prevenar w ramach szczepienia pierwotnego. W badaniu tym wykazano, że odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do 7 serotypów wspólnych dla obu szczepionek była porównywalna do uzyskiwanej po dawce uzupełniającej 7-walentnej szczepionki Prevenar. Jednak dzieci, które w pierwotnym cyklu szczepienia były szczepione 7-walentną szczepionką Prevenar nie otrzymały dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce Synflorix (1, 5, 7F). Nie da się przewidzieć stopnia i czasu trwania ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową i zapaleniem ucha środkowego wywoływanym przez te trzy serotypy u dzieci w tej grupie wiekowej zaszczepionych jedną dawką szczepionki Synflorix.

4.3 Dane dotyczące immunogenności u wcześniaków

Immunogenność szczepionki Synflorix u bardzo niedojrzałych wcześniaków (czas trwania ciąży 27-30 tygodni) (N=42), u wcześniaków (czas trwania ciąży 31-36 tygodni) (N=82) i u niemowląt urodzonych o czasie (czas trwania ciąży >36 tygodni) (N=132) przeanalizowano po 3 dawkach szczepienia pierwotnego

podanych w wieku 2, 4, 6 miesięcy. Immunogenność po czwartej dawce (uzupełniającej) w wieku 15 i 18 miesięcy oceniano u 44 bardzo niedojrzałych wcześniaków, 69 wcześniaków i 127 niemowląt urodzonych o czasie.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym (po trzeciej dawce), wobec wszystkich serotypów szczepionkowych, co najmniej 92,7% pacjentów miało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA ≥0,20 µg/ml i co najmniej 81,7% miało miana przeciwciał mierzone metodą OPA≥8, z wyjątkiem serotypu 1 (co najmniej 58,8% z mianem OPA ≥ 8). Podobne średnie geometryczne stężeń (ELISA GMCs) i mian przeciwciał (OPA GMTs) były obserwowane u wszystkich niemowląt, z wyjątkiem niższych średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (GMCs) dla serotypów 4, 5, 9V i regującego krzyżowo serotypu 19A u bardzo niedojrzałych wcześniaków i serotypu 9V u wcześniaków oraz niższych średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej stwierdzono wzrost średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) w odniesieniu do każdego z serotypów szczepionkowych oraz reagującego krzyżowo serotypu 19A, co wskazuje na istnienie pamięci immunologicznej. Podobne średnie geometryczne stężenia przeciwciał (ELISA GMCs) i średnie geometryczne miana przeciwciał (OPA GMTs) wykazano u wszystkich niemowląt, za wyjątkiem niższej średniej geometrycznej miana przeciwciał (OPA GMT) wobec serotypu 5 u bardzo niedojrzałych wcześniaków. W odniesieniu do każdego z serotypów szczepionkowych, co najmniej 97,6% pacjentów uzyskało stężenia przeciwciał mierzone metodą ELISA ≥0,20 µg/ml i co najmniej 91,9% uzyskało miana przeciwciał mierzone metodą OPA ≥8

4.4. Immunogenność w szczególnych grupach pacjentów

Niemowlęta z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (HIV+/+) i niemowlęta z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzone przez matki zakażone wirusem HIV (HIV+/-)

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki oceniano immunogenność szczepionki Synflorix podawanej w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (w wieku 6, 10 i 16 tygodni) wraz ze szczepieniem uzupełniającym (w wieku 9 do 10 miesięcy) u 70 niemowląt z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (HIV +/+), 91 niemowląt z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV (HIV+/-) oraz 93 niemowląt z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV (HIV -/-). Do badania kwalifikowano jedynie niemowlęta HIV +/+, które można było zaklasyfikować wg WHO jako etap 1 (zakażenia bezobjawowe) lub etap 2 (objawy o niewielkim nasileniu).

Dla większości serotypów szczepionkowych porównania między grupami nie wykazywały różnic w odpowiedzi immunologicznej pomiędzy grupami HIV +/+ i HIV -/-, lub grupami HIV +/- i HIV -/-, za wyjątkiem trendu w kierunku mniejszego odsetka pacjentów osiągających miana przeciwciał ≥ 8 w teście OPA i mniejsze średnie geometryczne miana przeciwciał (OPA GMTs) w grupie HIV +/+. Znaczenie kliniczne tej słabszej odpowiedzi po szczepieniu pierwotnym w teście OPA nie jest znane. Dla reagującego krzyżowo serotypu 19A badania nie wykazywały różnic pomiędzy grupami dla średnich geometrycznych stężeń przeciwciał (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs).

Dawka uzupełniająca szczepionki Synflorix u niemowląt HIV+/+ and HIV+/- powodowała istotne wzrosty średnich geometrycznych stężeń (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mian przeciwciał (OPA GMTs) dla każdego serotypu szczepionkowego oraz dla serotypu 19A, wskazujące na uzyskanie pamięci immunologicznej związanej z przyjęciem szczepienia pierwotnego. Dla większości serotypów szczepionkowych i serotypu 19A porównania grup nie wykazywały różnic po podaniu dawki uzupełniającej w średnich geometrycznych stężeniach (ELISA GMCs) i średnich geometrycznych mianach przeciwciał (OPA GMTs) pomiędzy grupami HIV +/+ i HIV -/-, lub grupami HIV +/- i HIV -/-.

Wyniki badań dlabiałka nośnikowego D wskazywały na porównywalne odpowiedzi immunologiczne po szczepieniu pierwotnym i dawce uzupełniającej dla wszystkich grup.

W każdej grupie obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej w wieku 24-27 miesięcy, tzn. do 15 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym.

Dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD)

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Burkina Faso oceniano immunogenność szczepionki Synflorix podanej dzieciom z SCD (SCD z występowaniem hemoglobiny SS, hemoglobiny SC lub z β-talasemią) w porównaniu do grupy 143 dzieci w analogicznym wieku bez SCD. Spośród dzieci z SCD, 48 dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy otrzymało szczepienie pierwotne w wieku 8, 12 i 16 tygodni, a następnie dawkę uzupełniającą w wieku 9-10 miesięcy, natomiast 50 dzieci w wieku 7-11 miesięcy i 48 dzieci w wieku 12-23 miesięcy rozpoczęło szczepienie wychwytujące (catch-up) w schemacie odpowiednim dla ich wieku. SCD nie miała wpływu na odpowiedź immunologiczną na każdy z serotypów zawartych w szczepionce Synflorix, serotyp 19 A i białko nośnikowe D.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Synflorix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobach wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* oraz w ostrym zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych dla szczepionek nie jest wymagana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań toksyczności po podaniu jedno i wielokrotnym, przeprowadzonych z zastosowaniem 11-walentnej szczepionki prototypowej dla szczepionki Synflorix, nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Adsorbenty patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Opakowanie wielodawkowe

Po pierwszym otwarciu opakowania wielodawkowego, zaleca się niezwłoczne zużycie szczepionki. Jeśli szczepionka nie zostanie zużyta od razu, powinna być przechowywana w lodówce (2°C–8°C). Jeśli nie zostanie podana w ciągu 6 godzin, szczepionkę należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Opakowanie wielodawkowe
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka
0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) z igłami lub bez igieł. Wielkość opakowania: 1, 10 lub 50 sztuk.

Fiolka
0,5 ml zawiesiny w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Wielkość opakowania: 1, 10 lub 100 sztuk.

Opakowanie wielodawkowe
1 ml zawiesiny w dwudawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej). Wielkość opakowania: 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

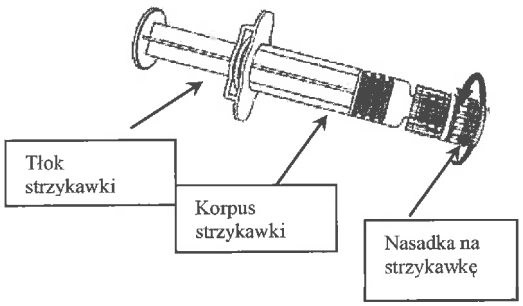
Ampułkostrzykawka
Podczas przechowywania ampułkostrzykawki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość ampułkostrzykawki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

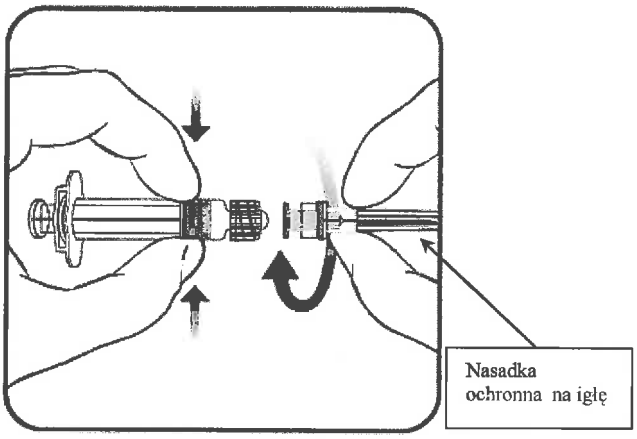
Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Instrukcja podania szczepionki



1. Trzymając **korpus** strzykawki w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka), należy odkręcić nasadkę kręcąc w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.



2. Aby dołączyć igłę do strzykawki, należy kręcić igłą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu kiedy zostanie zamocowana.

3. Następnie należy usunąć nasadkę ochronną igły, która może czasem stawiać opór.

Fiolka
Podczas przechowywania fiolki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość fiolki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Opakowanie wielodawkowe
Podczas przechowywania fiolki może powstać biały osad oraz przezroczysty bezbarwny płyn nad osadem. Nie powoduje to obniżenia jakości szczepionki.

Przed podaniem szczepionki zawartość fiolki należy ocenić wzrokowo przed i po wstrząśnięciu, pod kątem występowania cząstek obcych i (lub) nieprawidłowego wyglądu fizycznego. W przypadku ich stwierdzenia, szczepionkę należy zniszczyć.

Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową.

Szczepionkę należy energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Podczas pobierania szczepionki z fiolki wielodawkowej, każda dawka (0,5 ml) powinna być pobierana przy użyciu jałowej igły i strzykawki; należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia zawartości.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ampułkostrzykawka
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

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

Opakowanie wielodawkowe
EU/1/09/508/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ampułkostrzykawka
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

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

Opakowanie wielodawkowe
EU/1/09/508/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2016 roku

Dane KOROUN,
uzupełnione

Krajowy Ośrodek Referencyjny
ds. Diagnostyki
Bakteryjnych Zakażeń
Ośrodkowego
Układu Nerwowego
KOROUN

Warszawa, 26.09.2017

Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych, 2014

serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	BD	Ogółem
1	3		6	1			5	7	6		28
4	3					1	3	11	4	1	23
6B	2		1				1	5	8		17
7F			1				1	9	8		19
9V	2	2	2				2	5	13		26
14	4	12	2	1		1	4	10	19		53
18C								3	1		4
19F	1	3	2				2	6	12		26
23F	4	2		1			3	5	8		23
3	3	3	1	1			8	40	42	1	99
6A	1						1	2	5		9
19A	6	4	4				4	6	6		30
22F	1	1	1	1			2	11	7	1	25
10A	1	1					1	10	2		15
11A			2					4	9		15
23B	1	1					2	6	4		14
9N	1						2	6	5		14
8							2	9	2		13
6C							3	4	2		9
15A		1					1	2	4		8
23A	1	1					1	4	1		8
33F	2						2	1	1		6
15B/C		1	1					2	1		5
20				1			1	1	1		4
35F									4		4
31							1	1	1		3
34								1	2		3
35B								1	2		3
11B								1	1		2
12F								2			2
16F								2			2
24F	1						1				2
38	1	1									2
Inne*	1			1				3			5
Nie określono		1			1		2	7	2		13
Ogółem	39	34	23	7	1	2	55	187	183	3	534

* Serotypy reprezentowane przez pojedyncze izolaty; BD – brak danych

Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych, 2015

serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	Ogółem
1		2	4			1		7	4	18
4							6	19	9	34
6B	8	1		1			2	6	7	25
7F				2			5	8	7	22
9V		1					5	9	9	24
14	6	6	3		1		1	15	30	62
18C	1		1				2	3	4	11
19F	3	1	3				3	7	15	32
23F	1					1	3	4	12	21
3		4	1				15	52	59	131
6A		2					3	2	5	12
19A	4	2					1	8	17	32
22F	1						2	16	21	40
9N							4	14	9	27
8		2	1		1		2	6	6	18
10A		1				1	2	10	3	17
12F		1	1				5	3	4	14
11A								7	6	13
23B		1				1	3	6	2	13
23A							3	3	5	11
38	2	2							5	9
6C							2	1	6	9
15B/C		2	1				1	2	2	8
35F							3	2	3	8
15A								5	2	7
31								1	4	5
33F	1							3	1	5
20								2	2	4
34							1	1	2	4
7C								2	2	4
17A								2	1	3
35B							1	1		2
Inne*	1							4	5	10
Nie określono							2	6	7	15
Ogółem	28	28	15	3	2	4	77	237	276	670

* Serotypy reprezentowane przez pojedyncze izolaty

Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych, 2016

serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	Ogółem
1	1	1	1				1	1	1	6
4						1	10	17	11	39
6B	4	2					3	3	6	18
7F							3	5	5	13
9V	4		1				3	17	12	37
14	3	6					11	14	32	66
18C	1	1				1	3	5	4	15
19F	6	3	1				7	11	6	34
23F	1						4	2	5	12
3	1		2			1	10	58	81	153
6A		2					1	7	5	15
19A	3	6					4	7	22	42
9N							5	11	11	27
11A		1					3	5	9	18
23A	2						1	8	7	18
8						1	4	8	6	19
10A	3					1	2	5	6	17
22F							2	7	8	17
15A					1		4	1	8	14
15B/C	3	2					2	2	4	13
38	2							3	4	9
23B				1			2	2	3	8
31			1				1	2	4	8
35F			1					2	5	8
6C							1	4	3	8
12F	1			1				2	3	7
16F							2	2	2	6
34							1	1	2	4
35B							1	2	1	4
20							1	1		2
24F									2	2
33F								1	2	3
47F		1							1	2
Inne*							1	6	1	8
Nie określono	1							2	3	6
Ogółem	36	25	7	2	1	5	93	224	285	678

* Serotypy reprezentowane przez pojedyncze izolaty

Lipińska Marta

Od: [redacted] <[redacted]>
Wysłano: 27 października 2017 11:57
Do: [redacted]
Temat: RE: Poland AP10 Cost of Sales Market Scorecard_VAC

Hi Dawid,
Yes this is the last of the charges appertaining to the cost of rework from last years tender,
Cheers
Ian

From: [redacted]
Sent: 26 October 2017 21:20
To: [redacted]
Subject: FW: Poland AP10 Cost of Sales Market Scorecard_VAC

Hi Ian,

I just want to confirm that below charge is from last year form our lost tender..
Please confirm

BR

[redacted]
GSCPM Market Lead, Poland
EMEA Logistics & Supply Operations
Pfizer Global Supply
Pfizer Poland, ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa
phone: (+48) 22 3356131
mobile: (+48) 605 743 452

Value 621 k USD

6004001 - Prevnar-13 (Pediatric)
PCTotal
TOTCURR - TOTCURR(TC)
FY17
P10
FLD_EX_UN - Field excluding Unusual
Excl_EF
8225

5514 - John Wyeth & Brothers Ltd	A_780610 - Inventory - Obsolescence	621,036.02

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa (Polska)

Warszawa, 10 listopada 2017 r.

Oświadczenie

Niniejszym oświadczam, że Pfizer Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, w związku z podjęciem próby dostaw w roku 2016 tj.: produkcją oraz koniecznością przepakowania produktów w następstwie przegranego przetargu, poniosła koszty w kwocie 621 036,02 USD, wymienione w korespondencji mailowej stanowiącej Załącznik nr 1 do oświadczenia.

Z poważaniem,

Marcel Voitel
Dyrektor Działu Finansowego
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Załącznik:
1/ Korespondencja mailowa dot. kosztów

Od: [redacted]
Wysłano: piątek, 27 października 2017 11:57
Do: [redacted]
Temat: RE: Poland AP10 Cost of Sales Market Scorecard_VAC

Hi Dawid,
Yes this is the last of the charges appertaining to the cost of rework from last years tender,
Cheers
Ian

From: [redacted]
Sent: 26 October 2017 21:20
To: [redacted]
Subject: FW: Poland AP10 Cost of Sales Market Scorecard_VAC

Hi Ian,

I just want to confirm that below charge is from last year form our lost tender..
Please confirm

BR

[redacted]
GSCPM Market Lead, Poland
EMEA Logistics & Supply Operations
Pfizer Global Supply
Pfizer Poland, ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa
phone: (+48) 22 3356131
mobile: (+48) 605 743 452

Value 621 k USD

6004001 - Prevnar-13 (Pediatric)
PCTotal
TOTCURR - TOTCURR(TC)
FY17
P10
FLD_EX_UN - Field excluding Unusual
Excl_EF
6225

5514 - John Wyeth & Brothers Ltd	A_780610 - Inventory - Obsolescence	621,036.02