

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synflorix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Synflorix injektionsvæske, suspension
Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (2 doser)
Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (4 doser)

Konjureret pneumokokpolysaccharid-vaccine (adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ adsorberet på aluminiumphosphat

Total: 0,5 milligram Al³⁺

² konjureret til protein D (fra ikke-kapselbærende *Haemophilus influenzae*)-bærerprotein

9-16 mikrogram

³ konjureret til tetanus-toksoid-bærerprotein

5-10 mikrogram

⁴ konjureret til difteri-toksoid-bærerprotein

3-6 mikrogram

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Vaccinen er en uklar, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering af spædbørn og børn i alderen fra 6 uger og op til 5 år mod invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*. Se pkt. 4.4 og 5.1 for oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Synflorix skal anvendes i henhold til officielle retningslinjer under hensyntagen til virkningen på pneumokoksygdomme i forskellige aldersgrupper og variationen i epidemiologi i forskellige geografiske områder.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Immuniseringsprogrammet for Synflorix skal baseres på officielle retningslinjer.

Det anbefales, at personer, der får den første dosis i et vaccinationsprogram med Synflorix, gennemfører hele vaccinationsprogrammet med Synflorix.

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder

Primært vaccinationsprogram med 3 doser

Det anbefalede immuniseringsprogram til at sikre optimal beskyttelse består af fire doser, hver på 0,5 ml. Det primære vaccinationsprogram til spædbørn består af tre doser, hvor den første dosis normalt gives i 2-måneders alderen og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Det anbefales at give en booster-dosis (fjerde dosis) mindst 6 måneder efter den sidste dosis i det primære program, og den kan gives fra en alder på 9 måneder og opefter (optimalt i alderen 12-15 måneder) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Primært vaccinationsprogram med 2 doser

Hvis Synflorix gives som en del af et rutinemæssigt vaccinationsprogram til spædbørn, kan der alternativt gives en serie på 3 doser, hver på 0,5 ml. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen, efterfulgt af en dosis der administreres 2 måneder senere. Det anbefales at give en booster-dosis (tredje dosis) mindst 6 måneder efter den sidste dosis i det primære program, og den kan gives fra en alder på 9 måneder og opefter (optimalt i alderen 12-15 måneder) (se pkt. 5.1).

Præmature spædbørn (født i 27. - 36. svangerskabsuge)

Det anbefalede immuniseringsprogram for præmature spædbørn, født efter 27. svangerskabsuge, består af 4 doser, hver på 0,5 ml. Det primære børnevaccinationsprogram består af tre doser, hvor den første dosis gives i 2-måneders alderen og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at give en booster-dosis (fjerde dosis) mindst 6 måneder efter den sidste dosis i det primære program (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ikke vaccinerede spædbørn og børn i alderen \geq 7 måneder

- spædbørn i alderen 7-11 måneder: Vaccinationsprogrammet består af to primære doser på hver 0,5 ml givet med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at give en booster-dosis (tredje dosis) i det andet leveår med et interval på mindst 2 måneder efter sidste primære dosis.
- børn i alderen 12 måneder-5 år: Vaccinationsprogrammet består af to doser på hver 0,5 ml med et interval på mindst 2 måneder mellem doserne.

Særlige populationer

Synflorix kan gives til personer, der har en underliggende sygdom, der prædisponerer dem for invasiv pneumokoksygdom (såsom humant immundefektvirus (hiv)-infektion, seglcellesygdom (SCD) eller dysfunktion af milten), og kan gives i henhold til de ovenfor nævnte vaccinationsprogrammer, bortset fra at vaccinationsprogrammet med 3 doser skal gives som primær vaccination hos spædbørn, der starter vaccinationen fra de er 6 uger til 6 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Synflorix' sikkerhed og virkning hos børn over 5 år er ikke klarlagt.

Anvendelse af Synflorix og andre konjugerede pneumokokvacciner

Der er begrænsede kliniske data publiceret for anvendelse af både Synflorix og 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13) i en persons immuniseringsforløb (se pkt 5.1).

Administration

Vaccinen skal gives som intramuskulær injektion. De foretrukne administrationssteder er anterolateralt på låret hos spædbørn eller deltoideusmusklen i overarmen hos de lidt større børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1 eller nogen af bærerproteinerne.

Som for andre vacciner skal administration af Synflorix udsættes hos personer med svær, akut febril sygdom. Det er ikke nødvendigt at udsætte vaccinationen ved tilstedeværelse af lette infektioner som f.eks. forkølelse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, bør navnet og batchnummeret af det administrerede produkt registreres tydeligt.

Før immunisering

Som ved alle injicerbare vacciner, skal relevant medicinsk behandling og overvågning være umiddelbart tilgængelig i tilfælde af sjælden anafylaktisk reaktion, efter administration af vaccinen.

Ved primær immunisering af meget for tidligt fødte børn (fødsel \leq uge 28 i svangerskabet) skal den potentielle risiko for apnø og behov for respiratorisk overvågning i 48-72 timer overvejes, specielt for respiratorisk immature børn. Da fordelene ved vaccination er stor for denne gruppe børn, bør vaccination ikke udelades eller udsættes.

Synflorix må under ingen omstændigheder gives intravaskulært eller intrakutant. Der findes ingen tilgængelige data for subkutan administration af Synflorix.

Synkope kan opstå efter og endda før vaccination hos børn fra 2-årsalderen som en psykogen reaktion på kanyllestik. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Som ved andre vacciner, der administreres intramuskulært, skal Synflorix gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Information om den beskyttelse, som vaccinen giver

De officielle retningslinjer for immunisering mod difteri, tetanus og *Haemophilus influenzae* type b bør også følges.

Der er utilstrækkelig bevis for, at Synflorix giver beskyttelse mod pneumokokserotyper, som ikke indgår i vaccinen, bortset fra den krydsreaktive serotype 19A (se pkt. 5.1), eller mod ikke-kapselbærende *Haemophilus influenzae*. Synflorix giver ikke beskyttelse mod andre mikroorganismer.

I lighed med andre vacciner beskytter Synflorix ikke nødvendigvis alle vaccinerede personer mod invasiv pneumokoksygdom, pneumoni eller otitis media forårsaget af de serotyper, som indgår i

vaccinen og den krydsreaktive serotype 19A. Ydermere kan otitis media og pneumoni skyldes mange andre mikroorganismer end de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, som repræsenteres af vaccinen, og den totale beskyttelse mod disse sygdomme forventes at være begrænset og væsentligt lavere end beskyttelsen mod invasive sygdomme forårsaget af serotyperne i vaccinen og serotype 19A (se pkt. 5.1).

I kliniske studier blev et immunrespons fremkaldt for alle ti serotyper i vaccinen. Immunresponsen varierede for de enkelte serotyper. Det funktionelle immunrespons for serotype 1 og 5 var lavere end responsen for de øvrige vaccineserotyper. Det vides ikke om det lavere funktionelle immunrespons for serotype 1 og 5 vil medføre en lavere beskyttelse mod invasiv sygdom, pneumoni eller otitis media forårsaget af disse serotyper (se pkt. 5.1).

Børn skal følge det dosis-program med Synflorix, som passer til deres alder ved starten af vaccination (se pkt. 4.2).

Immunsupprimerende behandling og immundefekt

Børn med svækket immunforsvar, hvad enten det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, hiv-infektion, prænatal eksponering til antiretroviral behandling og/eller hiv, eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på vaccination.

Sikkerheds- og immunogenicitetsdata er tilgængelige for hiv smittede spædbørn (asymptomatisk eller med lette symptomer i henhold til WHO klassifikation), hiv-negative spædbørn født af hiv-positive mødre, børn med seglcellesygdom og børn med dysfunktion af milten (se pkt. 4.8 og 5.1). Sikkerheds- og immunogenicitetsdata for Synflorix er ikke tilgængelig for personer i andre specifikke immunkompromitterede grupper og vaccination skal overvejes på individuel basis (se pkt. 4.2).

Administration af konjureret pneumokokvaccine erstatter ikke administration af 23-valent pneumokokpolysaccharidvaccine hos børn ≥ 2 år med høj risiko for invasive sygdomme forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* (f.eks. børn med seglcelleanæmi, aspleni, hiv-infektion, kronisk sygdom eller som har andre immunkompromitterede tilstande). Hvis det er officielt anbefalet, skal børn i alderen ≥ 24 måneder, som er i risikogruppe og allerede primet med Synflorix, have en 23-valent pneumokokpolysaccharidvaccine. Intervallet mellem den konjurerede pneumokokvaccine (Synflorix) og den 23-valente pneumokokpolysaccharidvaccine bør ikke være under 8 uger. Der findes ingen tilgængelige data for, om administration af pneumokokpolysaccharidvaccine til børn, der er immuniseret med Synflorix, kan resultere i mindre modtagelighed over for yderligere doser af pneumokokpolysaccharid eller konjureret pneumokokvaccine.

Profylaktisk anvendelse af antipyretika

Profylaktisk administration af antipyretika før eller umiddelbart efter vaccinationen kan nedsætte forekomst og intensitet af febril reaktion som følge af vaccination. Kliniske data fra studier med paracetamol og ibuprofen tyder på, at profylaktisk administration af paracetamol kan nedsætte feberudviklingen, mens profylaktisk administration af ibuprofen har en begrænset virkning til at nedsætte feberudviklingen. De kliniske data tyder på, at paracetamol kan nedsætte immunresponsen af Synflorix. Den kliniske relevans af denne observation er imidlertid ukendt.

Det anbefales at anvende profylaktiske antipyretika:

- til alle børn, der får Synflorix samtidig med vacciner, som indeholder helcelle-pertussis pga. større frekvens af febrile reaktioner (se pkt. 4.8).
- til alle børn med krampetilfælde eller med feberkramper i anamnesen.

Antipyretisk behandling skal initieres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse med andre vacciner

Synflorix kan administreres samtidig med følgende monovalente- eller kombinations-vacciner [inkl. DTPa-HBV-IPV/Hib og DTPw-HBV/Hib]: Difteri-tetanus-acellulær pertussis-vaccine (DTPa), hepatitis B-vaccine (HBV), inaktiveret poliovaccine (IPV), *Haemophilus influenzae* type b-vaccine (Hib), difteri-tetanus-helcelle-pertussis-vaccine (DTPw), mæslinge-fåresyge-røde hunde-vaccine (MFR), skoldkoppevaccine (V), meningokokserogruppe C konjugeret vaccine (CRM₁₉₇ og TT-konjugater), meningokokgruppe A, C, W-135 og Y-konjugeret vaccine (TT-konjugeret), oral poliovaccine (OPV) og oral rotavirus-vaccine. De forskellige injicerbare vacciner skal altid administreres på forskellige administrationssteder.

Kliniske studier har vist, at immunrespons og sikkerhedsprofil for vacciner, der er administreret på samme tid, var uændret med undtagelse af responset for inaktiveret poliovirus type 2, hvor der blev set inkonsistente resultater på tværs af studierne (serobeskyttelse fra 78 % til 100 %). Ved samtidig administration af en meningokokgruppe A, C, W-135 og Y-vaccine (TT-konjugeret) og en booster-dosis af Synflorix i det andet leveår til børn, som tidligere havde fået 3 doser Synflorix som primær vaccination, blev der for en af pneumokokserotyperne (18 C) set lavere antistof-geometrisk middeldkoncentration (GMC) og lavere geometrisk-middeltiterværdier (OPA-GMT) bestemt ved opsonofagocytisk analyse. Der sås ingen påvirkning af de øvrige ni pneumokokserotyper efter samtidig administration. Der sås en forøgelse af antistofresponset over for Hib-TT-konjugat, difteri- og tetanus-antigener. Den kliniske relevans af ovenstående observationer kendes ikke.

Samtidig anvendelse med systemiske immunsuppressiva

Som for andre vacciner kan det forventes, at patienter i immunsuppressiv behandling ikke med sikkerhed kan opnå tilstrækkeligt respons.

Samtidig anvendelse med profylaktisk administration af antipyretika

Kliniske data tyder på, at profylaktisk administration af paracetamol, der anvendes til at reducere frekvensen af mulige febrile reaktioner efter vaccinen, kan reducere immunresponsen til Synflorix. Den kliniske relevans af denne observation er imidlertid ikke kendt. Se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Synflorix er ikke beregnet til brug hos voksne. Der foreligger ingen humane data vedrørende brug under graviditet eller amning, og der foreligger ingen dyrestudier vedrørende reproduktion.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsvurderingen af Synflorix er baseret på kliniske studier, som omfatter administration af 63.905 doser Synflorix til 22.429 raske børn og 137 præmature spædbørn som primærvaccination. Desuden har 19.466 børn og 116 præmature spædbørn fået en booster-dosis Synflorix i andet leveår. Sikkerheden er også undersøgt hos 435 ikke tidligere vaccinerede børn i alderen 2-5 år, hvoraf 285 personer fik 2 doser Synflorix.

I alle studierne blev Synflorix administreret samtidig med de anbefalede børnevacciner.

De almindeligste bivirkninger hos spædbørn, som blev set efter primærvaccination, var rødme på administrationsstedet og irritabilitet, som sås efter hhv. ca. 41 % og 55 % af alle doser. Efter boostervaccination var de hyppigste bivirkninger smerte på administrationsstedet og irritabilitet, som blev observeret hos hhv. ca. 51 % og 53 %. Hovedparten af disse reaktioner var af let til moderat sværhedsgrad og ikke langvarige.

Der sås ingen stigning i hyppigheden eller sværhedsgraden af bivirkningerne ved de efterfølgende doser i det primære vaccinationsprogram.

Lokal reaktogenicitet efter det primære vaccinationsprogram var sammenlignelig for spædbørn under 12 måneder og børn over 12 måneder bortset fra, at hyppigheden af smerter på injektionsstedet var stigende med stigende alder. Smerter blev rapporteret hos flere end 39 % af spædbørnene under 12 måneder og hos flere end 58 % af børnene over 12 måneder.

Der er større sandsynlighed for, at børn over 12 måneder oplever reaktioner på administrationsstedet efter boostervaccination, sammenlignet med sandsynligheden hos spædbørn under det primære vaccinationsprogram.

Efter et opfølgingsprogram hos børn i alderen 12-23 måneder blev urticaria set oftere (hyppighed: ikke almindelig) sammenlignet med hyppigheden observeret hos spædbørn under det primære vaccinationsprogram og boostervaccination.

Reaktogenicitet var højere hos børn, der fik helcelle-pertussis-vacciner samtidig med Synflorix. I et klinisk studie fik børn enten Synflorix (N=603) eller 7-valent Prevenar (N=203) samtidigt med en DTPw –vaccine. Efter det primære vaccinationsprogram blev feber på $\geq 38,5$ °C og > 39 °C observeret hos hhv. 86,1 % og 14,7 % af de børn, som fik Synflorix og hos hhv. 82,9 % og 11,6 % af de børn, som fik 7-valent Prevenar.

I et sammenlignende klinisk studie, var den rapporterede hyppighed af lokale og generelle bivirkninger 4 dage efter hver vaccine-dosis i samme størrelsesorden som efter vaccination med 7-valent Prevenar.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger (i alle aldersgrupper) er kategoriseret ud fra hyppighed.

Hyppigheden er rapporteret som:

Meget almindelig:	($\geq 1/10$)
Almindelig:	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Ikke almindelig:	($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sjælden:	($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Meget sjælden:	($< 1/10.000$)

Inden for hver frekvensgruppe fremlægges bivirkningerne i rækkefølge af faldende alvorlighed.

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Kliniske studier		
Immunsystemet	Sjælden	Allergiske reaktioner (f.eks. eksem, allergisk dermatitis, atopisk dermatitis)
	Meget sjælden	Angioødem
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitløshed
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet
	Ikke almindelig	Unormal gråd
Nervesystemet	Meget almindelig	Døsighed
	Sjælden	Kramper (inklusive feberkramper)
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Kawasakis syndrom

Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Åpnø hos meget præmature spædbørn (≤ 28 svangerskabsuger) (se pkt. 4.4)
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Diarré, opkastning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt
	Sjælden	Urticaria
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Feber ≥ 38 °C rektalt (hos børn < 2 år), smerter, rødme, hævelse på administrationsstedet
	Almindelig	Feber > 39 °C rektalt (hos børn < 2 år), reaktioner på administrationsstedet såsom induration
	Ikke almindelig	Reaktioner på administrationsstedet såsom hæmatom, blødning og noduli
<i>Yderligere bivirkninger rapporteret efter boostervaccination efterfølgende det primære vaccinationsprogram og/eller catch-up vaccination:</i>		
Nervesystemet	Ikke almindelig	Hovedpine (hos børn 2-5 år)
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme (hos børn 2-5 år)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Feber ≥ 38 °C (rektalt, hos børn 2-5 år)
	Ikke almindelig	Feber > 40 °C rektalt (hos børn < 2 år), feber > 39 °C rektalt (hos børn 2-5 år), reaktioner på administrationsstedet, f.eks. diffus hævelse af den injicerede legemsdel, nogle gange involverende det tilstødende led, pruritus
Erfaringer efter markedsføring		
Immunsystemet	Meget sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Sjælden	Hypotoniske, hyporesponsive episoder

Særlige populationer

Sikkerhed for Synflorix blev vurderet hos 83 hiv-positive (hiv+/+) spædbørn (asymptomatiske eller med lette symptomer i henhold til WHO klassifikation), hos 101 hiv-negative spædbørn født af hiv-positive mødre (hiv+/-) og hos 50 spædbørn med seglcellesygdom (SDC), som fik den primære vaccination. Ud af disse modtog henholdsvis 76, 96 og 49 spædbørn en booster dosis. Sikkerhed for Synflorix blev også vurderet hos 50 børn med SDC, som startede vaccinationen i alderen 7-11 måneder, og de modtog alle en booster vaccination, og det blev vurderet hos 50 børn med SCD som startede vaccinationen i alderen 12-23 måneder. Resultaterne tyder på sammenlignelig reaktogenicitet og sikkerhedsprofil for Synflorix imellem disse højrisiko-grupper og raske børn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, pneumokokvacciner, ATC-kode: J07AL52

Epidemiologiske data

De 10 pneumokokserotyper, som indgår i denne vaccine, repræsenterer hovedparten af de sygdoms-fremkaldende serotyper som findes i Europa og dækker ca. 56-90 % af de invasive pneumokoksygdomme (IPD) hos børn under 5 år. I denne aldersgruppe er serotype 1, 5 og 7F årsag til 3,3-24,1 % af IPD afhængig af land og tidspunkt.

Pneumoni med forskellig ætiologi er globalt set en af de væsentligste årsager til morbiditet og mortalitet i barndommen. I prospektive studier blev det estimeret, at 30-50 % af pneumonitilfældene skyldes *Streptococcus pneumoniae*.

Akut otitis media (AOM) er en almindelig børnesygdom, med forskellig ætiologi. Bakterier kan være årsag til 60-70 % af de kliniske tilfælde af AOM. *Streptococcus pneumoniae* og ikke-kapselbærende *Haemophilus influenzae* (NTHi) er de mest almindelige årsager til bakteriel AOM på verdensplan.

Virkning og effektivitet i kliniske studier

I et stort fase III/IV, dobbeltblindet, center-randomiseret, kontrolleret klinisk studie i Finland (FinIP), blev børn randomiseret i 4 grupper i henhold til de to primære børnevaccinationsprogrammer [2-dosis (3-, 5-månedersalderen) eller 3-dosis (3-, 4-, 5-månedersalderen) efterfulgt af en booster-dosis ved 11-månedersalderen] og tildelt enten Synflorix (2/3 af studiecentre) eller hepatitisvaccine som kontrol (1/3 af studiecentre). I *catch-up*-kohorten fik børn i alderen 7-11 måneder ved første vaccinedosis enten Synflorix eller hepatitis B-kontrolvaccine i henhold til et primært 2-dosisprogram efterfulgt af en booster-dosis, og børn i alderen 12-18 måneder ved første vaccinedosis fik enten 2 doser Synflorix eller 2 doser hepatitis A-kontrolvaccine. Den gennemsnitlige *catch-up*-periode fra første vaccination var 24 til 28 måneder for invasiv sygdom og hospitalsdiagnosticeret pneumoni. I et understudie blev spædbørn fulgt op til ca. 21-månedersalderen for at vurdere indvirkning på nasofaryngal bærertilstand og lægediagnosticeret AOM rapporteret af forældre.

I et stort fase III, randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie (*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study* - COMPAS), udført i Argentina, Panama og Colombia, fik raske børn i alderen 6-16 uger enten Synflorix eller hepatitis B-kontrolvaccine ved 2-, 4- og 6-månedersalderen efterfulgt af henholdsvis Synflorix eller hepatitis A-kontrolvaccine ved 15-18-månedersalderen.

Invasiv pneumokoksygdom (omfattende sepsis, meningitis, bakteriæmisk pneumoni og bakteriæmi)

Effektivitet/virkning i kohorten af spædbørn i alderen under 7 måneder ved indskrivning

Der blev påvist vaccine-effektivitet eller vaccine-virkning (VE) til forebyggelse af kulturbekræftet IPD, forårsaget af pneumokokserotyperne i vaccinen, når Synflorix blev givet til spædbørn enten som 2+1- eller 3+1-vaccinationsprogram i FinIP eller som 3+1-vaccinationsprogram i COMPAS (se tabel 1).

Tabel 1: Antal IPD-tilfælde forårsaget af vaccineserotyper samt vaccine-effektivitet (FinIP) eller vaccine-virkning (COMPAS) hos børn i alderen under 7 måneder ved indskrivning, som fik mindst en vaccinedosis (kohorte af alle vaccinerede spædbørn)

IPD-type	FinIP					COMPAS		
	Antal IPD-tilfælde			VE (95 % CI)		Antal IPD-tilfælde		VE (95 % CI)
	Synflorix 3+1 program N 10.273	Synflorix 2+1 Program N 10.054	Kontrol ⁽²⁾ N 10.200	3+1 program	2+1 program	Synflorix 3+1 program N 11.798	Kontrol N 11.799	3+1 program N 11.799
Vaccine-serotype IPD ⁽¹⁾	0	1	12	100 % ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8 % ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100 % ⁽⁵⁾ (77,3;100)
Serotype 6B IPD	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Serotype 14 IPD	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5;100)

IPD Invasiv pneumokoksygdom

VE Vaccine-effektivitet (FinIP) eller vaccine-virkning (COMPAS)

N Antal personer i gruppen

CI Konfidensinterval

(1) Kulturbekræftede vaccineserotype-IPD-tilfælde i FinIP, med undtagelse af serotype 6B og 14, inkluderede 7F (1 tilfælde i Synflorix 2+1-grupperne), 18C, 19F og 23F (1 tilfælde af hver i kontrol-grupperne). I COMPAS blev der ud over serotype 6B og 14 registreret serotype 5 (2 tilfælde), 18C (4 tilfælde) og 23F (1 tilfælde) i kontrolgrupperne.

(2) de 2 kontrolgrupper med spædbørn fra studiecentrene var poolede.

(3) p-værdi < 0,0001

(4) p-værdi = 0,0009

(5) VE var 100 % (95 % CI 74,3-100; 0 versus 16 tilfælde) i ATP-kohorten

I FinIP var den samlede observerede VE mod kulturbekræftet IPD 100 % (95 % CI 85,6-100; 0 versus 14 tilfælde) for 3+1-vaccinationsprogrammet, 85,8 % (95 % CI 49,1-97,8; 2 versus 14 tilfælde) for 2+1-vaccinationsprogrammet og 93,0 % (95 % CI 74,9-98,9; 2 versus 14 tilfælde) uanset primært vaccinationsprogram. I COMPAS var det 66,7 % (95 % CI 21,8;85,9; 7 versus 21 tilfælde).

Effektivitet efter catch-up-immunisering

Blandt de 15.447 børn i catch-up-vaccineret-kohorterne blev der ikke fundet kulturbekræftet IPD-tilfælde i Synflorix-grupperne, mens der blev observeret 5 tilfælde af IPD forårsaget af vaccineserotyper i kontrolgrupperne (serotype 4, 6B, 7F, 14 og 19F).

Pneumoni

Virkingen mod pneumoni blev undersøgt i COMPAS. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode i kohorten anført i protokollen (ATP-kohorte; *According to Protocol*) fra 2 uger efter tredje dosis var 23 måneder (interval 0-34 måneder) i interimanalysen og 30 måneder (interval 0-44 måneder) i den endelige studieanalyse. Ved afslutning af opfølgingsperioden var gennemsnitsalderen henholdsvis 29 måneder (interval 4-41 måneder) og 36 måneder (interval 4-50 måneder) i interimanalysen og den endelige studieanalyse. Andelen af personer i ATP-kohorten, som fik en booster-dosis, var 92,3 % i begge analyser.

Synflorix' virkning mod første tilfælde af sandsynlig bakteriel samfundserhvervet pneumoni (CAP - *Community Acquired Pneumonia*), opstået fra 2 uger efter administration af tredje dosis, blev påvist i ATP-kohorten ($p \leq 0,002$) i interimanalysen (*event-driven*; primært endemål).

En sandsynlig bakteriel CAP (B-CAP) er defineret som et radiologisk verificeret CAP-tilfælde med enten alveolær konsolidering/pleuraeffusion på røntgenbillede af brystet eller uden alveolær infiltration men med C-reaktivt protein (CRP) ≥ 40 mg/l.

Vaccinens effekt mod B-CAP observeret i interimanalysen er anført nedenfor (tabel 2).

Tabel 2: Antal og procentdel af personer med første tilfælde af B-CAP, opstået fra 2 uger efter tredje dosis Synflorix eller kontrolvaccine, samt vaccinens effekt (ATP-kohorte)

Synflorix N=10.295		Kontrolvaccine N=10.201		Vaccineeffekt
N	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95 % CI 7,7; 34,2)

N antal personer per gruppe

n/% antal/procentdel af personer, der rapporterede første tilfælde af B-CAP fra 2 uger efter administration af 3. dosis

CI konfidensinterval

I interimanalysen (ATP-kohorte) var vaccinens effekt mod første tilfælde af CAP med alveolær konsolidering eller pleuraeffusion (C-CAP, WHO definition) 25,7 % (95 % CI 8,4; 39,6) og mod første tilfælde af klinisk mistænkt CAP henvist til røntgenundersøgelse 6,7 % (95 % CI 0,7; 12,3).

I den endelige studieanalyse (ATP-kohorte) var vaccinens effekt (første tilfælde) 18,2 % (95 % CI 4,1; 30,3) mod B-CAP, 22,4 % (95 % CI 5,7; 36,1) mod C-CAP og 7,3 % (95 % CI 1,6; 12,6) mod klinisk mistænkt CAP henvist til røntgenundersøgelse. Effekten var 100 % (95 % CI 41,9; 100) mod bakteriel pneumokokpneumoni eller empyem forårsaget af serotyperne i vaccinen. Beskyttelsen mod B-CAP før booster-dosis og ved eller efter booster-dosis var henholdsvis 13,6 % (95 % CI -11,3; 33,0) og 21,7 % (95 % CI 3,4; 36,5). For C-CAP var den henholdsvis 15,1 % (95 % CI -15,5; 37,6) og 26,3 % (95 % CI 4,4; 43,2).

Reduktionen i B-CAP og C-CAP var størst hos børn < 36 måneder (vaccineeffekten var henholdsvis 20,6 % (95 % CI 6,5; 32,6) og 24,2 % (95 % CI 7,4; 38,0)). Effekter af vaccinen hos børn > 36 måneder indikerer aftagende beskyttelse. Den vedvarende beskyttelse mod B-CAP og C-CAP hos børn over 36 måneder er ikke klarlagt i øjeblikket.

Resultaterne af COMPAS-studiet, som blev udført i Latinamerika, skal tolkes med forsigtighed på grund af muligheden for forskellig epidemiologi af pneumoni i forskellige geografiske områder.

I FinIP-studiet var vaccineeffektiviteten mht. reduktion af hospitalsdiagnosticerede tilfælde af pneumoni (identificeret på basis af ICD 10-koden for pneumoni) 26,7 % (95 % CI: 4,9; 43,5) i 3+1 børnevaccinationsprogrammet og 29,3 % (95 % CI: 7,5; 46,3) i 2+1 børnevaccinationsprogrammet. For *catch-up*-vaccination var vaccineeffektiviteten 33,2 % (95 % CI: 3,0; 53,4) i 7-11 måneders-kohorten og 22,4 % (95 % CI: -8,7; 44,8) i 12-18 måneders-kohorten.

Akut otitis media (AOM)

To virkningsstudier, COMPAS og POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*) blev udført med konjugerede pneumokokvacciner indeholdende protein D: henholdsvis Synflorix og en konjugeret 11-valent testvaccine (som yderligere indeholdt serotype 3).

I COMPAS blev 7.214 personer (TV- (total vaccineret) kohorte) inkluderet i AOM-effekt-analysen, hvoraf 5.989 personer var i ATP-kohorten (tabel 3).

Tabel 3: Vaccine-effekt mod AOM⁽¹⁾ i COMPAS

Type eller årsag til AOM	Vaccineeffekt (95 % CI)
	ATP ⁽²⁾

Klinisk AOM	16,1 % (-1,1;30,4) ⁽³⁾
Alle pneumokokserotyper	56,1 % (13,4;77,8)
10 pneumokokvaccineserotyper	67,1 % (17,0; 86,9)
Ikke kapselbærende <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0 % ⁽⁴⁾ (-83,8;60,7)

CI Konfidensinterval

- (1) Første episode
- (2) Opfølgingsperiode på maksimalt 40 måneder fra 2 uger efter tredje primærdosis
- (3) Ikke statistisk signifikant ved prædefinerede kriterier (ensidig $p = 0,032$). Vaccineeffekten mod det første tilfælde af klinisk AOM var dog 19 % i TV-kohorten (95 % CI 4,4; 31,4).
- (4) Ikke statistisk signifikant

Et andet stort, randomiseret, dobbeltblindet studie (POET) blev udført i Tjekkiet og Slovakiet. Her fik 4.907 spædbørn (ATP-kohorte) enten en 11-valent testvaccine (11Pn-PD), der indeholdt de 10 serotyper i Synflorix (samt yderligere serotype 3, som der ikke blev påvist effekt af) eller en kontrolvaccine (hepatitis A-vaccine) i overensstemmelse med et vaccinationsprogram, hvor børnene blev vaccineret, da de var 3, 4, 5 måneder og 12-15 måneder.

Effekten af 11 Pn-PD-vaccinen mod det første tilfælde af vaccineserotype-AOM var 52,6 % (95 % CI 35,0;65,5). Serotypespecifik effekt mod det første tilfælde af AOM blev påvist for serotype 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) og 23F (70,8 %, 95 % CI 20,8;89,2). For andre vaccineserotyper var antallet af rapporterede AOM-tilfælde for begrænset til at der kunne drages en konklusion om effektivitet. Effekten mod alle AOM-tilfælde for alle pneumokokserotyper var 51,5 % (95 % CI 36,8;62,9). Vaccineeffekten mod det første tilfælde af NTHi-AOM var 31,1 % (95 % CI -3,7; 54,2; ikke signifikant). Effekten mod alle NTHi-AOM-tilfælde var 35,3 % (95 % CI 1,8; 57,4). Vaccinens estimerede effekt mod alle kliniske tilfælde af otitis media uanset ætiologi var 33,6 % (95 % CI 20,8;44,3).

Ud fra en immunologisk ekstrapolation af det funktionelle vaccinerespons (OPA) af Synflorix med 11-valent-formuleringen, som blev anvendt i POET-studiet, forventes det, at Synflorix har tilsvarende effekt ved beskyttelse mod AOM, der er forårsaget af pneumokokker.

Der blev ikke set nogen stigning i forekomsten af AOM, forårsaget af andre patogene bakterier eller ikke-vaccine/ikke-vaccinerelaterede serotyper, hverken i COMPAS (baseret på de få rapporterede tilfælde) eller i POET-studiet.

Effektiviteten mod lægediagnosticeret AOM, som blev rapporteret af forældre, er undersøgt i understudiet af det kliniske studie FinIP. Vaccineeffektiviteten for dette AOM-endepunkt var 6,1 % (95 % CI -2,7; 14,1) for 3+1-programmet og 7,4 % (95 % CI -2,8; 16,6) for 2+1-programmet i den vaccinerede spædbørnskohorte.

Indvirkning på nasofaryngal bærertilstand

Synflorix' indvirkning på nasofaryngal bærertilstand blev undersøgt i 2 dobbelt-blindede, randomiserede studier med en inaktiv kontrol: i understudiet af FinIP i Finland (5.023 personer) og i COMPAS (1.700 personer).

I både COMPAS og det finske understudie reducerede Synflorix bærertilstanden af vaccinetyperne med en mulig stigning i bærertilstanden af ikke-vaccine (eksklusive vaccinerelaterede) serotyper efter booster. Resultaterne var ikke statistisk signifikante på tværs af alle analyser i COMPAS. Tilsammen resulterede det dog i en tendens til et fald i den samlede pneumokok-bærertilstand.

I begge studier var der et signifikant fald af de individuelle serotyper 6B og 19F. I det finske understudie blev der yderligere set en signifikant reduktion af de individuelle serotyper 14 og 23F, samt af den krydsreaktive serotype 19A i 3-dosis primærvaccinationsprogrammet.

I et klinisk studie blev nasofaryngal bærertilstand vurderet hos hiv-positive spædbørn (N = 83) og hos hiv-negative spædbørn født af hiv-positive mødre (N = 101), og sammenlignet med hiv-negative spædbørn født af hiv-negative mødre (N = 100). Eksponering for hiv eller hiv-infektion syntes ikke at ændre på Synflorix' virkning overfor bærertilstand af pneumokok op til en alder på 24-27 måneder, dvs. op til 15 måneder efter booster vaccinationen.

Effektivitet i overvågning efter markedsføring

Synflorix blev indført i det nationale immuniseringsprogram (NIP) i Brasilien med 3+1 programmet hos spædbørn (2, 4, 6 måneder og en booster-dosis ved 12 måneder) med en opfølgingskampagne hos børn op til 2 år. Baseret på næsten 3 års overvågning efter introduktion af Synflorix rapporterede et sammenlignende case-kontrol studie et signifikant fald i IPD, som skyldtes alle vaccineserotyper, bekræftet ved dyrkning eller PCR, og IPD, som skyldtes serotyperne 6B, 14 og 19A.

Tabel 4: Sammendrag af Synflorix' effektivitet mod IPD i Brasilien

Typer af IPD ⁽¹⁾	Justeret effektivitet ⁽²⁾ % (95 % CI)
Alle IPD vaccineserotyper ⁽³⁾	83,8 % (65,9; 92,3)
- Invasiv pneumoni eller bakteriami	81,3 % (46,9; 93,4)
- Meningitis	87,7 % (61,4; 96,1)
IPD, som skyldes individuelle serotyper ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8 % (23,8; 96,1)
- 14	87,7 % (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) IPD bekræftet ved dyrkning eller PCR

(2) Den justerede effektivitet repræsenterer den procentvise reduktion i IPD hos gruppen, der blev vaccineret med Synflorix, sammenlignet med gruppen, der ikke blev vaccineret, under kontrol af konfunderende faktorer.

(3) Dyrknings- eller PCR-bekræftede tilfælde for serotyperne 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F og 23F bidrog til analysen.

(4) Individuelle serotyper, for hvilke statistisk signifikans blev nået i effektivitetsanalysen, som kontrollerede for konfunderende faktorer (der blev ikke justeret for multiplicitet).

Synflorix blev indført i NIP i Finland hos spædbørn med 2+1 programmet (3, 5 måneder og en booster-dosis ved 12 måneder) uden opfølgingskampagne. En sammenligning før og efter NIP viser et signifikant fald i hyppigheden af alle tilfælde af IPD bekræftet ved dyrkning, alle IPD-vaccineserotyper, og IPD, som skyldes serotype 19A.

Tabel 5: Hyppighed af IPD og den tilsvarende reduktion i forekomsten i Finland

IPD	Incidens pr. 100.000 personår		Relativ reduktion i forekomst ⁽¹⁾ % (95 % CI)
	Før NIP	Efter NIP	
Alle bekræftede dyrkninger	62,9	12,9	80 % (72; 85)
Alle vaccineserotyper ⁽²⁾	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Serotype 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

- (1) Den relative reduktion af hyppigheden viser, hvor meget forekomsten af IPD hos børn ≤ 5 år blev reduceret i Synflorix-kohorten (fulgt i 3 år efter introduktion af NIP) *versus* alders- og sæsonmatchede historiske ikke-vaccinerede kohorter (hver fulgt i 3-års perioder før introduktion af Synflorix i NIP).
- (2) Dyrkningsbekræftede tilfælde for serotype 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F og 23F bidrog til analysen.

Efter 4,5 års anvendelse af 7-valent Prevenar blev Synflorix indført i børnevaccinationsprogrammet (2 primære doser til spædbørn under 6 måneder og en booster-dosis ved 12 måneder) i Quebec, Canada. Baseret på 1,5 års overvågning efter introduktion af Synflorix og med over 90 % vaccination af den berettigede aldersgruppe blev der observeret et fald i hyppigheden af IPD forårsaget af vaccineserotyper (hovedsageligt på grund af ændringer i serotype 7F-sygdom) uden samtidig stigning i hyppigheden af IPD forårsaget af non-vaccineserotyper. Den overordnede forekomst af IPD var 35/100.000 personår i de kohorter, som fik Synflorix, og 64/100.000 personår i de kohorter, som fik 7-valent Prevenar, hvilket viser en statistisk signifikant forskel ($p = 0,03$). Der kan ikke udledes direkte årsag-virkning-forhold fra observationsstudier af denne type.

Immunogenicitetsdata

Immunologisk non-inferioritet over for 7-valent Prevenar

Vurderingen af den potentielle virkning mod IPD blev inden udstedelse af markedsføringstilladelse baseret på sammenligning af immunresponsen på de 7 serotyper, som findes i både Synflorix og en anden konjugeret pneumokokvaccine, som tidligere var blevet evalueret (f.eks. 7-valent Prevenar), som anbefalet af WHO. Immunresponsen på de tre ekstra serotyper i Synflorix blev også vurderet.

I et direkte sammenlignende studie med 7-valent Prevenar opnåede immunresponsen non-inferioritet, målt med ELISA, for alle serotyper undtagen 6B og 23F (den øvre grænse for CI 96,5 % for forskel på Prevenar og Synflorix oversteg 10 %) (tabel 6). For serotyperne 6B og 23F opnåede hhv. 65,9 % og 81,4 % af de spædbørn, som blev vaccineret, da de var 2, 3 og 4 måneder, tærskelværdien for antistoffer (f.eks. 0,20 $\mu\text{g/ml}$) en måned efter den tredje primærdosis med Synflorix, hvorimod henholdsvis 79,0 % og 94,1 % opnåede tærskelværdien efter 3 doser 7-valent Prevenar. Den kliniske relevans af disse forskelle er uklar, da det i et dobbeltblindet, center-randomiseret klinisk studie blev observeret, at Synflorix var effektiv mod IPD forårsaget af serotype 6B (se tabel 1).

Den procentdel af de vaccinerede, der opnåede tærskelværdien for de tre ekstra serotyper i Synflorix (1, 5 og 7F), var hhv. 97,3 %, 99,0 % og 99,5 %, hvilket var mindst lige så godt som det akkumulerede 7-valent Prevenar-respons på de 7 fælles serotyper (95,8 %).

Tabel 6: Sammenlignende analyse mellem 7-valent Prevenar og Synflorix, angivet som procent af de vaccinerede personer med en antistofkoncentration $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ en måned efter tredje dosis.

Antistof	Synflorix		7-valent Prevenar		Forskel i % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valent Prevenar minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	CI 96,5 %	
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

De geometriske gennemsnitlige antistofkoncentrationer (antistof-GMC) efter primær dosis, som Synflorix fremkaldte mod de fælles 7 serotyper, var lavere end dem, som 7-valent Prevenar fremkaldte. GMCs før boostervaccinationen (8-12 måneder efter sidste primærdosis) var generelt

sammenlignelige for de to vacciner. Efter boostervaccinationen var de GMCs, som Synflorix fremkaldte, lavere for de fleste serotyper, som er fælles for 7-valent Prevenar og Synflorix.

Det samme studie viste, at Synflorix fremkaldte funktionelle antistoffer mod alle vaccineserotyper. For hver af de 7 fælles serotyper opnåede 87,7-100 % af de Synflorix-vaccinerede og 92,1-100 % af de 7-valent Prevenar-vaccinerede en OPA-titer [*Opsonophagocytic assay*] på ≥ 8 en måned efter den tredje dosis. Forskellen mellem de to vacciner mht. procentdelen af personer med OPA-titer ≥ 8 var under 5 % for alle de serotyper, der er fælles for Synflorix og 7-valent Prevenar inkl. 6B og 23F. De post-primære og post-booster geometrisk gennemsnitlige OPA-antistof-titerværdier (antistof-GMT), som Synflorix fremkaldte, var lavere end dem, som 7-valent Prevenar fremkaldte, for de 7 fælles serotyper, med undtagelse af serotype 19F.

For serotype 1, 5 og 7F var procentdelen af de Synflorix-vaccinerede, der opnåede en OPA-titer på ≥ 8 , hhv. 65,7 %, 90,9 % og 99,6 % efter det primære vaccinationsprogram og 91,0 %, 96,3 % og 100 % efter booster-dosis. OPA-responset for serotype 1 og 5 var lavere end responset for alle af de andre serotyper. Betydningen af disse observationer for beskyttelseeffekten er ikke kendt. Responset for serotype 7F var i samme størrelsesorden som for de syv serotyper, som er fælles for de to vacciner.

Det er også vist, at Synflorix inducerer et immunrespons mod den krydsreaktive serotype 19A, idet 48,8 % (95 % CI: 42,9;54,7) af de vaccinerede opnåede en OPA-titer ≥ 8 en måned efter en booster-dosis.

Administrationen af en fjerde dosis (booster-dosis) i andet leveår fremkaldte et anamnestic antistofrespons målt vha. ELISA og OPA for vaccineserotyperne og den krydsreaktive serotype 19A, hvilket viser induktion af immunologisk hukommelse efter det primære vaccinationsprogram med 3 doser.

Yderligere immunogenicitetsdata

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder:

Primært vaccinationsprogram med 3 doser

I kliniske studier er Synflorix' immunogenicitet blevet vurderet efter et primært vaccinationsprogram med tre doser (6.941 personer) i henhold til forskellige programmer (ved 6-10-14-ugers alderen, ved 2-3-4-, 3-4-5- eller 2-4-6-måneders alderen), og efter en fjerde dosis (booster-dosis) (5.645 personer) givet mindst 6 måneder efter den sidste dosis i det primære program, og den kan gives fra en alder på 9 måneder og opefter. Generelt sås sammenlignelige vaccineresponser ved de forskellige undersøgte programmer, dog blev et højere immunrespons fundet ved 2-4-6-måneders-programmet.

Primært vaccinationsprogram med 2 doser

I kliniske studier er Synflorix' immunogenicitet blevet vurderet efter et primært vaccinationsprogram med 2 doser (470 personer) i henhold til forskellige programmer (ved 6-14-ugers alderen, ved 2-4- eller 3-5-måneders alderen), og efter en tredje dosis (booster-dosis) (470 personer) givet mindst 6 måneder efter den sidste dosis i det primære program, og den kan gives fra en alder på 9 måneder og opefter.

Et klinisk studie har vurderet Synflorix' immunogenicitet hos personer vaccineret med 2 eller 3 doser, i fire europæiske lande. Selvom der ikke var signifikant forskel i procentdelen af børn med antistofkoncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) mellem de to grupper, var procentdelen lavere for serotyperne 6B og 23F end for de andre vaccineserotyper (tabel 7 og 8). Der blev fundet en lavere procentdel af børn med OPA-titer ≥ 8 i 2-dosis-gruppen i forhold til 3-dosis-gruppen for serotyperne 6B, 18C og 23F (henholdsvis 74,4 %, 82,8 %, 86,3 % for 2-dosis-programmet og 88,9 %, 96,2 %, 97,7 % for 3-dosis-programmet).

Generelt var persistensen af immunresponsen indtil boostervaccinationen ved 11-månedersalderen lavere i 2-dosis-gruppen. For begge programmer indikerede boosterresponsen immunologisk priming

for alle vaccineserotyper (tabel 7 og 8). Efter boostervaccinationen sås en lavere procentdel af børn med OPA-titer ≥ 8 i 2-dosis-gruppen for serotyperne 5 (87,2 % *versus* 97,5 % for 3-dosis-gruppen) og 6B (81,1 % *versus* 90,3 %). Alle øvrige responser var sammenlignelige.

Tabel 7: Procentdel af børn, som efter et primært program med 2 doser havde antistofkoncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ målt en måned efter hhv. primær- og booster-dosis

Antistof	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Efter primærprogram			Efter booster-dosis		
	%	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

Tabel 8: Procentdel af børn, som efter et primært program med 3 doser havde antistofkoncentrationer $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ målt en måned efter hhv. primær- og booster-dosis

Antistof	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Efter primærprogram			Efter booster-dosis		
	%	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

For den krydsreaktive serotype 19A blev der observeret sammenlignelige ELISA-antistof-GMC post-primærvaccination og post-boostervaccination efter vaccinationsprogrammet med 2 doser [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 0,12; 0,17) og 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 0,58; 0,92)] og efter vaccinationsprogrammet med 3 doser [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 0,16; 0,24) og 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (95 % CI: 0,69; 1,11)]. Procentdelen af børn med OPA-titer ≥ 8 og GMT observeret post-primærvaccination og post-boostervaccination var lavere i vaccinationsprogrammet med 2 doser end i vaccinationsprogrammet med 3 doser. For begge programmer indikerede boosterresponsen immunologisk priming.

De kliniske konsekvenser af det lavere post-primære og post-booster immunrespons efter vaccinationsprogram med 2 doser er ikke kendt.

Et klinisk studie udført i Sydafrika vurderede Synflorix' immunogenicitet efter 3-dosisprogram (6-10-14 ugers alderen) eller 2-dosisprogram (6-14 ugers alderen) efter primær vaccination, efterfulgt af en booster dosis ved 9-10 måneders alderen. For vaccinsens serotyper var procentdelen af personer der opnåede tærskelværdier for antistoffer og med OPA titer ≥ 8 , efter primær vaccination, ens efter 2-dosisprogrammet sammenlignet med 3-dosisprogrammet, bortset fra en lavere OPA procentdel for serotype 14. Antistof GMCs og OPA GMT var lavere efter 2-dosisprogram for de fleste af vaccinsens serotyper.

For den krydsreaktive serotype 19A, var der lignende procentdele af personer der opnåede tærskelværdi for antistof og OPA titer ≥ 8 , og lignende antistof GMC og OPA GMT blev observeret efter primær vaccination for begge grupper.

Samlet set var persistensen af immunresponsen inden booster-dosis lavere i 2-dosisprogrammet for de fleste af vaccinenes serotyper, sammenlignet med gruppen der blev primær vaccineret med 3-dosisprogrammet, og det var ens for serotype 19A.

Booster-dosis ved 9-10 måneders alderen

I studiet der blev udført i Sydafrika inducerede en booster-dosis, givet ved 9-10 måneders alderen, markante stigninger i antistof GMCs og OPA GMTs for hver af vaccinenes serotyper og serotype 19A, ved både gruppen med 2-dosis og 3-dosis-primærvaccinationsprogrammerne, hvilket indikerer immunologisk priming.

Booster-dosis ved 9-12 måneders alderen versus 15-18 måneders alderen

Et klinisk studie udført i Indien, som vurderede booster-dosis givet ved 9-12 måneders alderen eller ved 15-18 måneders alderen, hos henholdsvis 66 og 71 børn, efter en primær vaccination ved 6, 10 og 14 ugers alderen, viste ikke forskel mellem grupperne i henhold til antistof GMCs. Der blev observeret højere OPA GMTs for de fleste af vaccinenes serotyper og serotype 19A, hos den gruppe der fik en booster-dosis ved 15-18 måneders alderen. Den kliniske relevans af denne observering er dog ikke kendt.

Immunologisk hukommelse

Ved opfølgningen af det europæiske studie, som evaluerede 2-dosis og 3-dosis-primærvaccinationsprogrammerne, blev persistensen af antistoffer ved 36-46 måneders alderen påvist ved, at mindst 83,7 % af de børn, som var blevet primærvaccineret med 2 doser efterfulgt af en booster-dosis, forblev seropositive over for serotyperne i vaccinen og den krydsreaktive serotype 19A. Mindst 96,5 % af de børn, som fik et primært program med 3 doser efterfulgt af en booster-dosis, forblev seropositive over for vaccineserotyperne, og 86,4 % forblev seropositive over for serotype 19A. Efter administration af en enkelt dosis Synflorix som belastningsdosis i det 4. leveår var forøgelsen i ELISA-antistof-GMC og OPA-GMT forud for post-vaccination sammenlignelige i 2-dosis-gruppen og 3-dosis-gruppen. Disse resultater indikerer immunologisk hukommelse hos vaccinerede børn over for alle vaccineserotyper samt over for den krydsreaktive serotype 19A.

Ikke vaccinerede spædbørn og børn i alderen ≥ 7 måneder:

Immunrespons fremkaldt af Synflorix hos ikke tidligere vaccinerede ældre børn er evalueret i tre kliniske studier.

I det første kliniske studie blev immunresponsen for vaccineserotyper og den krydsreaktive serotype 19A hos børn i alderen 7-11 måneder, 12-23 måneder og 2-5 år evalueret:

- Børn i alderen 7-11 måneder modtog 2 primære doser efterfulgt af en booster-dosis i det andet leveår. Immunresponsen efter booster-dosis i denne aldersgruppe var generelt sammenlignelig med det respons, der blev observeret efter booster-dosis hos spædbørn, som havde fået primærprogrammet med tre doser, før de var 6 måneder gamle.
- Hos børn i alderen 12-23 måneder var immunresponsen, som 2 doser fremkaldte, sammenligneligt med det respons, som 3 doser fremkaldte hos spædbørn i alderen under 6 måneder, undtagen for vaccineserotyperne 18C og 19F samt for serotype 19A, hvis respons var højere hos børn i 12-23 månedersalderen.
- Hos børn i alderen 2-5 år, som fik 1 dosis, var ELISA-antistof-GMC sammenlignelig for 6 vaccineserotyper samt for serotype 19A i forhold til, hvad der blev opnået efter et 3-dosis vaccinationsprogram hos spædbørn i alderen under 6 måneder, mens de var lavere for 4 vaccineserotyper (serotype 1, 5, 14 og 23F). OPA-GMT var sammenlignelig eller højere

efter en enkelt dosis end efter et 3-dosis primærprogram hos spædbørn i alderen under 6 måneder, bort set fra serotype 5.

I det andet kliniske studie fremkaldte en enkelt dosis, administreret fire måneder efter to *catch-up*-doser (givet i alderen 12-20 måneder), en markant stigning i ELISA-GMC og OPA-GMT (ved sammenligning af responset før og efter den sidste dosis). Dette studie indikerer således, at to *catch-up*-doser giver tilstrækkelig priming.

Det tredje kliniske studie viste, at administration af to doser med 2 måneders interval, startende ved 36-46-måneders-alderen, resulterede i højere ELISA-antistof-GMC og OPA-GMT, end der blev set en måned efter et 3-dosis program for hver enkelt vaccineserotype og den krydsreaktive serotype 19A. Andelen af børn med en ELISA-antistofkoncentration $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ eller en OPA-titer ≥ 8 for hver vaccineserotype var sammenlignelig eller højere i *catch-up*-gruppen end hos de spædbørn, som havde fået et 3-dosis primærprogram.

Den vedvarende langtidseffekt af antistoffer er ikke undersøgt efter administration af primærprogrammerne plus boostervaccination af spædbørn eller efter primærvaccination af større børn med 2 doser.

I et klinisk studie er det påvist, at Synflorix kan administreres sikkert som booster-dosis i det andet leveår til børn, som har fået 3 primære doser 7-valent Prevenar. Dette studie har vist, at immunresponsen mod de syv fælles serotyper var sammenligneligt med det respons, som blev opnået efter en booster-dosis af 7-valent Prevenar. Børn, som har fået 7-valent Prevenar, har dog ikke fået den primære beskyttelse mod de ekstra serotyper i Synflorix (1, 5, 7F). Derfor kan niveauet og varigheden af beskyttelsen efter en enkelt-dosis Synflorix mod invasiv pneumokoksygdom og otitis media, der er forårsaget af disse tre serotyper, ikke forudsiges for børn i denne aldersgruppe.

Immunogenicitetsdata hos præmature spædbørn

Immunogeniciteten af Synflorix hos meget præmature spædbørn (født i 27.-30. svangerskabsuge) (N = 42), hos præmature spædbørn (født i 31.-36. svangerskabsuge) (N = 82) og spædbørn født ved terminen (født efter 36. svangerskabsuge) (N = 132) blev vurderet efter et primært vaccinationsprogram med 3 doser ved 2, 4, 6 måneders alderen. Immunogeniciteten efter fjerde dosis (booster-dosis) ved 15-18-måneders alderen blev evalueret hos 44 meget præmature spædbørn, hos 69 præmature spædbørn og hos 127 spædbørn født omkring terminen.

En måned efter den primære vaccination (dvs. efter tredje dosis) havde mindst 92,7 % af børnene opnået ELISA-antistofkoncentration $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ og mindst 81,7 % opnåede en OPA-titer ≥ 8 for hver vaccineserotype, bortset fra serotype 1 (mindst 58,8 % havde en OPA-titer ≥ 8). Sammenlignelige antistof-GMC og OPA-GMT blev set hos alle spædbørn, bortset fra lavere antistof-GMC for serotyperne 4, 5, 9V og den krydsreaktive serotype 19A hos meget præmature spædbørn, og for serotype 9V hos præmature spædbørn, samt en lavere OPA-GMT for serotype 5 hos meget præmature spædbørn. Den kliniske relevans af disse forskelle er ikke kendt.

En måned efter booster-dosis blev forhøjede ELISA-antistof-GMC og OPA-GMT set for hver vaccineserotype samt for den krydsreaktive serotype 19A, hvilket indikerer immunologisk hukommelse. Sammenlignelige antistof-GMC og OPA-GMT blev set hos alle spædbørn, bortset fra lavere OPA-GMT for serotype 5 hos meget præmature spædbørn. Generelt opnåede mindst 97,6 % af børnene ELISA-antistofkoncentration $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ og mindst 91,9 % opnåede en OPA-titer ≥ 8 for hver vaccineserotype.

Immunogenicitet hos særlige populationer

Hiv-positive spædbørn (hiv +/+) og hiv-negative spædbørn født af hiv-positive mødre (hiv +/-)

I et klinisk studie udført i Sydafrika blev Synflorix' immunogenicitet undersøgt ved administration af et 3-dosis primærvaccinations program (ved 6, 10 og 14-ugers alderen) efterfulgt af en booster-dosis

(ved 9 til 10 måneders alderen) hos 70 hiv-positive spædbørn (hiv+/+), 91 hiv-negative spædbørn født af hiv-positive mødre (hiv +/-) og 93 hiv-negative spædbørn født af hiv-negative mødre (hiv -/-). Det var kun hiv +/+ spædbørn med WHO klassifikation fase 1 (asymptomatisk) eller fase 2 (lette symptomer) der skulle inkluderes.

For de fleste af vaccines serotyper, viste gruppe sammenligninger ikke nogen forskel i immunresponsen efter primær vaccination mellem hiv +/+ og hiv -/- grupperne, eller hiv +/- og hiv -/- grupperne, bortset fra en tendens til, at et lavere antal personer opnåede OPA titer ≥ 8 og lavere OPA GMTs i gruppen for hiv +/+. Den kliniske relevans af dette lavere OPA repons efter den primære vaccination er ikke kendt. For den krydsreaktive serotype 19A, viste resultaterne ikke nogen forskel i ELISA antistof GMCs og OPA GMTs imellem grupperne.

Boosterdosis med Synflorix hos hiv +/+ og hiv +/- spædbørn inducerede en robust stigning i ELISA antistof GMCs og OPA GMTs, for hver af vaccinsens serotyper og serotype 19A, hvilket indikerer immunologisk priming. For de fleste af vaccinsens serotyper og serotype 19A, viste en gruppe sammenligning ikke nogen forskel på ELISA antistof GMCs og OPA GMTs efter booster dosis, mellem grupperne hiv +/+ og hiv -/-, eller for grupperne hiv +/- og hiv -/-.

Resultaterne for protein D viste sammenlignelige immunrespons efter primærvaccination og booster dosis mellem grupperne.

Persistensen af immunresponsen blev observeret i alderen 24-27 måneder for hver gruppe, dvs. op til 15 måneder efter booster vaccinationen.

Børn med seglcellesygdom

Et klinisk studie udført i Burkina Faso vurderede Synflorix's immunogenicitet ved administration til 146 børn med SCD (hæmoglobin SS sygdom, hæmoglobin SC sygdom eller med β -thalassæmi) sammenlignet med 143 børn i den samme alder uden SCD. Blandt de børn med SCD, modtog 48 børn i alderen < 6 måneder primær vaccination ved 8, 12 og 16 ugers alderen, efterfulgt af en booster dosis ved 9-10 måneders alderen, 50 børn i alderen 7-11 måneder og 48 børn i alderen 12-23 måneder startede *catch-up* vaccination i henhold til deres alder. Synflorix's immunrespons for hver af vaccinsens serotyper og serotype 19A, såvel for protein D, så ikke ud til at være påvirket af SCD.

Børn med dysfunktion af milten

Synflorix's immunogenicitet og sikkerhed er blevet vurderet hos et begrænset antal tidligere vaccinerede eller uvaccinerede personer med medfødt eller erhvervet aspleni, dysfunktion af milten eller komplementdefekter: 6 personer i alderen 2-5 år og 40 personer i alderen 6-17 år (Synflorix er indiceret op til en alder på 5 år). Synflorix viste at være immunogen, og der blev ikke observeret nogle nye sikkerhedsmæssige bekymringer i dette studie.

Immunogenicitet for Synflorix der indeholder konserveringsmidlet 2-phenoxyethanol (2-PE)

Immunogenicitet for Synflorix der indeholder konserveringsmidlet 2-PE (tilsat i flerdosisbeholderen med 4 doser) er vurderet hos raske spædbørn vaccineret ved 6-, 10- og 18-ugersalderen, og sammenlignet med spædbørn vaccineret med Synflorix uden tilsat konserveringsmiddel (160 personer inkluderet i hver gruppe).

Immunresponsen blev sammenlignet ved non-inferioritet kriterier i forhold til antistof GMC ratio (GMC fra gruppen af personer der fik Synflorix uden 2-PE, over GMC fra gruppen af personer der modtog Synflorix med 2-PE) for hver af de 10 serotyper i vaccinen og for den krydsreaktive serotype 19A.

Der blev påvist non-inferioritet, da den øvre grænse for det 2-sidet 95 % CI af antistof GMC ratioer var under 2, for hver af de 10 serotyper i vaccinen og for serotype 19A. Desuden var OPA GMTs i samme intervaller for begge grupper.

Anvendelse af Synflorix og 13-valent PCV i en persons vaccinationsforløb

Anvendelse af Synflorix og PCV13 i en persons vaccinationsforløb (udskiftelighed) blev vurderet i et klinisk studie udført i Mexico. Spædbørn blev primet med 2 doser PCV13 (86 personer) eller 1 dosis PCV13 og 1 dosis Synflorix (89 personer), efterfulgt af en Synflorix booster-dosis ved 12-15 måneders alderen og sammenlignet med spædbørn, som blev vaccineret efter et 2 + 1 Synflorix vaccinationsprogram.

For de fleste af de 10 almindelige serotyper, en måned post-priming og post-booster, var de observerede procentdele af spædbørn, der nåede antistofkoncentrationer $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ og OPA titere over cutoffs, høje for spædbørn, der fik både Synflorix og PCV13: $\geq 97,7$ % for 8 ud af 10 serotyper for antistofkoncentrationer $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ og 92,0 % for 7 ud af 10 serotyper for OPA titere over cutoffs. For den krydsreaktive serotype 19A var disse procentdele henholdsvis 86,5 % og 88,0 %.

Der blev ikke identificeret nogen sikkerhedsmæssige bekymringer i forbindelse med skift af vaccine fra PCV13 til Synflorix på tidspunktet for priming eller boostervaccination.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier med en 11-valent vaccineformulering repræsentativ for Synflorix viste ingen særlige risici for mennesker ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter enkelte og gentagne doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

1-dosis og 2-dosis beholder

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

4-dosis beholder

Natriumchlorid

2-phenoxyethanol

Vand til injektionsvæsker

Vedrørende adsorberende stof, se pkt. 2

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

1-dosis og 2-dosis beholder

4 år

4-dosis beholder

3 år

Efter anbrud af flerdosisbeholder:

Hætteglas med 2 doser

Vaccinen skal administreres straks efter anbrud af hætteglasset med 2 doser. Hvis den ikke anvendes straks, skal vaccinen opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 6 timer.

Hætteglas med 4 doser

Efter anbrud af hætteglasset med 4 doser, kan vaccinen opbevares i maksimalt 28 dage i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Flerdosisbeholder

Opbevaringsforhold efter anbrud, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte

0,5 ml suspension i en fylt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (butylgummi) og en gummispidshætte.

Pakninger med 1, 10 og 50, med eller uden kanyler.

Hætteglas

0,5 ml suspension i et hætteglas (type I-glas) til 1 dosis med en prop (butylgummi). Pakninger med 1, 10 og 100.

Flerdosisbeholder

1 ml suspension i et hætteglas (type I-glas) til 2 doser med en prop (butylgummi). Pakning med 100.

2 ml suspension i et hætteglas (type I-glas) til 4 doser med en prop (butylgummi). Pakninger med 10 og 100.

Spidshætten og gummistempelproppen til den fyldte injektionssprøjte og hætteglassets prop er fremstillet af syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fylt injektionssprøjte

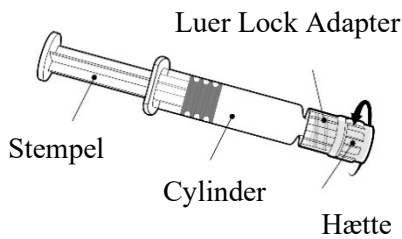
Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant ved opbevaring af den fyldte injektionssprøjte. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i den fyldte injektionssprøjte inspiceres visuelt for fremmedlegemer og/eller usædvanligt fysisk udseende. Hvis noget af dette forekommer, skal vaccinen bortskaffes.

Vaccinen skal have stuetemperatur, før den anvendes.

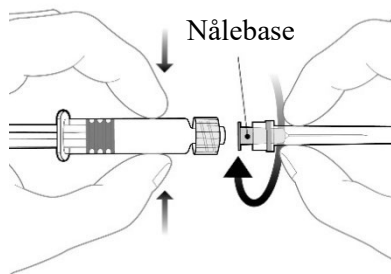
Vaccinen skal omrystes godt før administration.

Instruktioner til den fyldte injektionssprøjte



Hold på sprøjtes cylinder, ikke på stemplet.

Skru sprøjtes hætte af ved at dreje den imod uret.



Fastgør kanylen ved at forbinde nålebasen med Luer Lock Adapteren og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.

Træk ikke stemplet ud af cylinderen. Hvis dette sker, må vaccinen ikke administreres.

Hætteglas

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant over ved opbevaring af hætteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i hætteglasset inspiceres visuelt for fremmedlegemer og/eller usædvanligt fysisk udseende. Hvis noget af dette forekommer, skal vaccinen bortskaffes.

Vaccinen skal have stuetemperatur, før den anvendes.

Vaccinen skal omrystes godt før administration.

Flerdosisbeholder

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant over ved opbevaring af hætteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i hætteglasset inspiceres visuelt for fremmedlegemer og/eller usædvanligt fysisk udseende. Hvis noget af dette forekommer, skal vaccinen bortskaffes.

Vaccinen skal have stuetemperatur, før den anvendes.

Vaccinen skal omrystes godt før administration.

Når en flerdosisbeholder anvendes, skal hver dosis (0,5 ml) udtages med en steril kanyle og injektionssprøjte; der skal tages forholdsregler for at undgå kontaminering.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Fyldt injektionssprøjte

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

Hætteglas

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

Flerdosisbeholder

Hætteglas med 2 doser

EU/1/09/508/009

Hætteglas med 4 doser

EU/1/09/508/012
EU/1/09/508/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. marts 2009

Dato for seneste fornyelse: 22. november 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

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

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapore

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED ELLER UDEN KANYLE, PAKNINGER
MED 1, 10 OG 50**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synflorix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,5 ml) indeholder 1 mikrogram polysaccharid af serotyperne 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F,
samt 3 mikrogram af serotyperne 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte
1 dosis (0,5 ml)

10 fyldte injektionssprøjter
10 doser (0,5 ml)

1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyle
1 dosis (0,5 ml)

10 fyldte injektionssprøjter + 10 kanyler
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 fyldt injektionssprøjte + 2 kanyler
1 dosis (0,5 ml)

50 fyldte injektionssprøjter
50 doser (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres
Omrystes omhyggeligt før administration
Læs indlægseddelen inden brug
Intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/508/001 – pakningsstørrelse på 1 uden kanyler
EU/1/09/508/002 – pakningsstørrelse på 10 uden kanyler
EU/1/09/508/003 – pakningsstørrelse på 1 med 1 kanyler
EU/1/09/508/004 – pakningsstørrelse på 10 med 10 kanyler
EU/1/09/508/005 – pakningsstørrelse på 1 med 2 kanyler
EU/1/09/508/010 – pakningsstørrelse på 50 uden kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synflorix injektionsvæske, suspension
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLAS, PAKNINGER MED 1, 10, 100**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synflorix injektionsvæske, suspension
Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,5 ml) indeholder 1 mikrogram polysaccharid af serotyperne 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F, samt 3 mikrogram af serotyperne 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension

1 hætteglas
1 dosis (0,5 ml)

10 hætteglas
10 x 1 dosis (0,5 ml)

100 hætteglas
100 x 1 dosis (0,5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres
Omrystes omhyggeligt før administration

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/508/006 – pakningsstørrelse på 1
EU/1/09/508/007 – pakningsstørrelse på 10
EU/1/09/508/008 – pakningsstørrelse på 100

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synflorix injektionsvæske, suspension
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLAS, FLERDOSISBEHOLDER (2 DOSER), PAKNING MED 100**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (2 doser)
Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,5 ml) indeholder 1 mikrogram polysaccharid af serotyperne 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F, samt 3 mikrogram af serotyperne 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (2 doser)

100 hætteglas, FLERDOSISBEHOLDER (2 doser pr. hætteglas – 0,5 ml pr. dosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres
Omrystes omhyggeligt før administration

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys
Skal anvendes inden for 6 timer efter anbrud

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/508/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS, FLERDOSISBEHOLDER (2 DOSER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synflorix injektionsvæske
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 doser (0,5 ml/dosis)

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
HÆTTEGLAS, FLERDOSISBEHOLDER (4 DOSER), PAKNING MED 10, 100**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (4 doser)
Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dosis (0,5 ml) indeholder 1 mikrogram polysaccharid af serotyperne 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 og 23F, samt 3 mikrogram af serotyperne 4, 18C og 19F

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
2-phenoxyethanol
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (4 doser)

10 hætteglas, FLERDOSISBEHOLDER (4 doser pr. hætteglas – 0,5 ml pr. dosis)

100 hætteglas, FLERDOSISBEHOLDER (4 doser pr. hætteglas – 0,5 ml pr. dosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres
Omrystes omhyggeligt før administration

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

Efter anbrud kan vaccinen opbevares i maksimalt 28 dage i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/508/012 – pakning med 10

EU/1/09/508/013 – pakning med 100

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS, FLERDOSISBEHOLDER (4 DOSER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synflorix injektionsvæske
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

4 doser (0,5 ml/dosis)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Synflorix injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte Konjureret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dit barn personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix
3. Sådan gives Synflorix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synflorix er en konjureret pneumokokvaccine, der er koblet til et bærerprotein (konjureret). Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen som en indsprøjtning til dit barn.

Den skal beskytte dit barn i alderen fra 6 uger og op til 5 år mod:

Pneumokokbakterier, der på latin hedder "*Streptococcus pneumoniae*". Disse bakterier kan forårsage alvorlige sygdomme, f.eks. hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning og bakterier i blodet (bakteriæmi) samt mellemørebetændelse og lungebetændelse.

Sådan virker Synflorix

Synflorix hjælper kroppen med at danne sine egne antistoffer. Antistofferne er en del af kroppens immunforsvar, som beskytter dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix

Synflorix må ikke gives hvis:

- dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i vaccinen (angivet i punkt 6).
Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.
- dit barn har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette er tilfældet, vil vaccinationen blive udsat, indtil dit barn har det bedre. Lette infektioner, f.eks. forkølelse, er normalt ikke et problem, men tal alligevel med lægen om det først.

Hvis noget af ovenstående gælder for dit barn, må Synflorix ikke gives. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden dit barn får Synflorix.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før dit barn får vaccinen, hvis:

- dit barn har blødningsproblemer eller let får blå mærker.

Børn fra 2-årsalderen kan besvime efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som for alle andre vacciner, beskytter Synflorix ikke nødvendigvis alle børn, som bliver vaccineret fuldt ud.

Synflorix beskytter kun mod infektioner som skyldes de bakterier, som vaccinen er udviklet til.

Børn med nedsat immunforsvar (f.eks. pga. human immundefekt virus (hiv)-infektion eller immunhæmmende behandling) får muligvis ikke fuld beskyttelse af Synflorix.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket, inden dit barn får Synflorix.

Børn over 5 år

For børn over 5 år er sikkerhed og effekt af vaccinen ikke fastslået, og derfor er vaccination af disse børn ikke anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med Synflorix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får anden medicin, eller har fået det for nylig eller hvis dit barn fornylig har fået en anden vaccine. Synflorix giver muligvis ikke fuld beskyttelse, hvis dit barn får medicin, som påvirker immunforsvaret (kroppens forsvar mod infektioner).

Synflorix kan gives samtidigt med andre børnevacciner, f.eks. difteri-, stivkrampe-, kighoste-, *Haemophilus influenzae* type b-, polio-, hepatitis B-, mæslinge-fåresyge-røde hunde- (MFR), skoldkoppe- og rotavirus-vaccine samt konjugerede meningokok-serogruppe C-vacciner og konjugerede meningokok-serogruppe A, C, W-135, Y-vacciner. De forskellige vacciner vil blive indsprøjtet på forskellige steder.

Lægen kan give dig besked på, at du skal give dit barn febernedsættende medicin (f.eks. paracetamol) før eller umiddelbart efter, at barnet har fået Synflorix, især hos børn, der vaccineres med Synflorix og vacciner, der indeholder helcelle pertussis på samme tid. Det anbefales også at administrere et lægemiddel, der nedsætter feber hos børn med kramper eller som tidligere har haft feberkramper. Dog, hvis dit barn har fået paracetamol før eller lige efter Synflorix, vil niveauet af antistoffer mod pneumokok-sygdom, som dit barn opnår, muligvis være en smule lavere end ellers. Det vides ikke, om det lidt lavere niveau af antistoffer har nogen indflydelse på, hvor godt dit barn er beskyttet mod pneumokok-sygdom.

Synflorix indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Synflorix

Sådan gives vaccinen

Synflorix gives altid som en indsprøjtning i en muskel. Normalt gives vaccinen i låret eller overarmen.

Vaccinationsprogram

Dit barn (i alderen fra 6 uger til 6 måneder) vil sædvanligvis følge et vaccinationsprogram med 4 indsprøjtninger i henhold til de officielle retningslinjer, men lægen kan også vælge at følge et andet vaccinationsprogram. Det er vigtigt at følge lægens eller sundhedspersonalets vejledning, så hele vaccinationsprogrammet bliver gennemført.

- Der skal være mindst en måned mellem hver indsprøjtning bortset fra den sidste indsprøjtning (booster), som skal gives mindst 6 måneder efter tredje indsprøjtning.
- Den første indsprøjtning må gives, når dit barn er 6 uger og derover. Den sidste indsprøjtning (booster) må gives, når dit barn er 9 måneder og derover.
- Du vil få oplyst, hvornår dit barn skal komme og få de næste vaccinationer.

For tidligt fødte spædbørn (født mellem 27. og 37. svangerskabsuge):

Dit barn (i alderen fra 2-6 måneder) skal have 3 indsprøjtninger med mindst en måned mellem hver indsprøjtning. Mindst 6 måneder efter den sidste indsprøjtning skal dit barn have yderligere en indsprøjtning (booster).

Spædbørn i alderen 7-11 måneder skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst en måned mellem indsprøjtningerne. En tredje indsprøjtning (booster) skal gives i dit barns andet leveår mindst to måneder efter forrige indsprøjtning.

Børn i alderen fra 12 måneder op til 5 år skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst to måneder mellem indsprøjtningerne.

Særlige patientgrupper:

Børn fra 6 uger og op til 5 år, som vurderes at have en høj risiko for at få en infektion med pneumokokbakterier (f.eks. børn med hiv-infektion, seglcellesygdom eller med nedsat eller unormal funktion af milten), må få Synflorix.

Tal med lægen omkring antal og tidsintervaller for de indsprøjtninger dit barn skal have.

Hvis du har glemt dit barns vaccination

Hvis du kommer til at springe en planlagt indsprøjtning over, er det vigtigt, at du laver en ny aftale, så du kan tale med lægen om, hvordan dit barn bliver beskyttet.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne vaccine, spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger kan forekomme med denne vaccine:

Alvorlige allergiske reaktioner kan meget sjældent forekomme (ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser). Disse kan genkendes ved:

- hævet og kløende udslæt (nældefeber)
- hævelser, sommetider i ansigtet eller munden (angioødem), som gør det vanskeligt at trække vejret
- besvimelse.

Disse reaktioner vil normalt forekomme, inden du forlader lægen. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser): smerter, rødmen og hævelse på administrationsstedet, høj feber (38 °C eller mere), træthed, irritabilitet, appetitløshed.

Almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser): hårdhed på administrationsstedet.

Ikke almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser): kløe, blodprop, blødning eller en lille bule på administrationsstedet, kvalme, diarré eller opkastning, unormal gråd, midlertidigt stop af vejrtrækningen (apnø), hvis dit barn er født meget for tidligt (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet), hovedpine, hududslæt, diffus hævelse af den arm eller det ben, hvor vaccinen blev givet, i nogle tilfælde også i det nærliggende led, nældefeber.

Sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinedoser): krampeanfald uden feber eller pga. høj feber, overfølsomhedsreaktioner, f.eks. allergiske hudreaktioner, pludselig muskelslaphed, perioder med bevidstløshed eller nedsat bevidsthed og bleghed eller blåfarvning af huden.

Meget sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser): Kawasakis syndrom (de hyppigste tegn er f.eks. feber, hududslæt, hævede lymfeknuder og en betændelseslignende reaktion eller udslæt i mund- og halsslimhinder).

Boostervaccination med Synflorix kan øge risikoen for bivirkninger.
Hos børn over 12 måneder øges risikoen for smerter på administrationsstedet med stigende alder.

Hos meget for tidligt fødte børn (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet) kan længere mellemrum mellem vejrtrækningerne forekomme i 2-3 dage efter vaccinationen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synflorix, injektionsvæske, suspension, indeholder:

- Aktive stoffer:

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram

Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ bundet til (adsorberet på) aluminiumphosphat	Total: 0,5 milligram Al ³⁺
² koblet (konjugeret) til protein D-bærerprotein (fra ikke-kapselbærende <i>Haemophilus influenzae</i>)	9-16 mikrogram
³ koblet (konjugeret) til tetanus-toksoid-bærerprotein	5-10 mikrogram
⁴ koblet (konjugeret) til difteri-toksoid-bærerprotein	3-6 mikrogram

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (se punkt 2 for yderligere information) og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

- Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.
- Synflorix er en uklar, hvid suspension.
- Synflorix findes som 1 dosis fyldt injektionssprøjte, med eller uden separate kanyler, pakninger med 1, 10 og 50.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant ved opbevaring af den fyldte injektionssprøjte. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i den fyldte injektionssprøjte inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres.

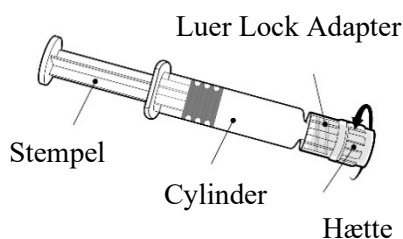
Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før administration.

Vaccinen er til intramuskulær anvendelse. Den må ikke indgives intravaskulært.

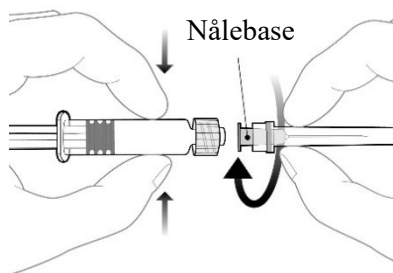
Hvis Synflorix administreres samtidigt med andre vacciner, skal der anvendes forskellige administrationssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vacciner.

Instruktioner til den fyldte injektionssprøjte



Hold på sprøjtens cylinder, ikke på stemplet.
Skrue sprøjtens hætte af ved at dreje den imod uret.



Fastgør kanylen ved at forbinde nålebasen med Luer Lock Adapteren og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.

Træk ikke stemplet ud af cylinderen. Hvis dette sker, må vaccinen ikke administreres.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Synflorix injektionsvæske, suspension Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dit barn personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix
3. Sådan gives Synflorix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synflorix er en konjugeret pneumokokvaccine, der er koblet til et bærerprotein (konjugeret). Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen som en indsprøjtning til dit barn.

Den skal beskytte dit barn i alderen fra 6 uger og op til 5 år mod:

Pneumokokbakterier, der på latin hedder ”*Streptococcus pneumoniae*”. Disse bakterier kan forårsage alvorlige sygdomme, f.eks. hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning og bakterier i blodet (bakteriæmi) samt mellemørebetændelse og lungebetændelse.

Sådan virker Synflorix

Synflorix hjælper kroppen med at danne sine egne antistoffer. Antistofferne er en del af kroppens immunforsvar, som beskytter dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix

Synflorix må ikke gives hvis:

- dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.
- dit barn har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette er tilfældet, vil vaccinationen blive udsat, indtil dit barn har det bedre. Mindre infektioner, f.eks. forkølelse, er normalt ikke et problem, men tal alligevel med lægen om det først.

Hvis noget af ovenstående gælder for dit barn, må Synflorix ikke gives. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden dit barn får Synflorix.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før dit barn får vaccinen, hvis:

- dit barn har blødningsproblemer eller let får blå mærker.

Børn fra 2-årsalderen kan besvime efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som for alle andre vacciner, beskytter Synflorix ikke nødvendigvis alle børn, som bliver vaccineret fuldt ud.

Synflorix beskytter kun mod infektioner som skyldes de bakterier, som vaccinen er udviklet til.

Børn med nedsat immunforsvar (f.eks. pga. human immundefekt virus (hiv) infektion eller immunhæmmende behandling) får muligvis ikke fuld beskyttelse af Synflorix.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket, inden dit barn får Synflorix.

Børn over 5 år

For børn over 5 år er sikkerhed og effekt af vaccinen ikke fastslået, og derfor er vaccination af disse børn ikke anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med Synflorix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får anden medicin, eller har fået det for nylig, eller hvis dit barn fornylig har fået en anden vaccine. Synflorix giver muligvis ikke fuld beskyttelse, hvis dit barn får medicin, som påvirker immunforsvaret (kroppens forsvar mod infektioner).

Synflorix kan gives samtidigt med andre børnevacciner, f.eks. difteri-, stivkrampe-, kighoste-, *Haemophilus influenzae* type b-, polio-, hepatitis B-, mæslinge-fåresyge-røde hunde- (MFR), skoldkoppe- og rotavirus-vaccine samt konjugerede meningokok-serogruppe C-vacciner og konjugerede meningokok-serogruppe A, C, W-135, Y-vacciner. De forskellige vacciner vil blive indsprøjtet på forskellige steder.

Lægen kan give dig besked på, at du skal give dit barn febernedsættende medicin (f.eks. paracetamol) før eller umiddelbart efter, at barnet har fået Synflorix, især hos børn, der vaccineres med Synflorix og vacciner, der indeholder helcelle pertussis på samme tid. Det anbefales også at administrere et lægemiddel, der nedsætter feber hos børn med kramper eller som tidligere har haft feberkramper. Dog, hvis dit barn har fået paracetamol før eller lige efter Synflorix, vil niveauet af antistoffer mod pneumokok-sygdom, som dit barn opnår, muligvis være en smule lavere end ellers. Det vides ikke, om det lidt lavere niveau af antistoffer har nogen indflydelse på, hvor godt dit barn er beskyttet mod pneumokok-sygdom.

Synflorix indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Synflorix

Sådan gives vaccinen

Synflorix gives altid som en indsprøjtning i en muskel. Normalt gives vaccinen i låret eller overarmen.

Vaccinationsprogram

Dit barn (i alderen fra 6 uger til 6 måneder) vil sædvanligvis følge et vaccinationsprogram med 4 indsprøjtninger i henhold til de officielle retningslinjer, men lægen kan også vælge at følge et andet vaccinationsprogram. Det er vigtigt at følge lægens eller sundhedspersonalets vejledning, så hele vaccinationsprogrammet bliver gennemført.

- Der skal være mindst en måned mellem hver indsprøjtning bortset fra den sidste indsprøjtning (booster), som skal gives mindst 6 måneder efter tredje indsprøjtning.
- Den første indsprøjtning må gives, når dit barn er 6 uger og derover. Den sidste indsprøjtning (booster) må gives, når dit barn er 9 måneder og derover.
- Du vil få oplyst, hvornår dit barn skal komme og få de næste vaccinationer.

For tidligt fødte spædbørn (født mellem 27. og 37. svangerskabsuge)

Dit barn (i alderen fra 2-6 måneder) skal have 3 indsprøjtninger med mindst en måned mellem hver indsprøjtning. Mindst 6 måneder efter den sidste indsprøjtning skal dit barn have yderligere en indsprøjtning (booster).

Spædbørn i alderen 7-11 måneder skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst en måned mellem indsprøjtningerne. En tredje indsprøjtning (booster) skal gives i dit barns andet leveår mindst to måneder efter forrige indsprøjtning.

Børn i alderen fra 12 måneder op til 5 år skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst to måneder mellem indsprøjtningerne.

Særlige patientgrupper:

Børn fra 6 uger og op til 5 år, som vurderes at have en høj risiko for at få en infektion med pneumokokbakterier (f.eks. børn med hiv-infektion, seglcellesygdom eller med nedsat eller unormal funktion af milten), må få Synflorix.

Tal med lægen omkring antal og tidsintervaller for de indsprøjtninger dit barn skal have.

Hvis du har glemt dit barns vaccination

Hvis du kommer til at springe en planlagt indsprøjtning over, er det vigtigt, at du laver en ny aftale, så du kan tale med lægen om, hvordan dit barn bliver beskyttet.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne vaccine, spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger kan forekomme med denne vaccine:

Alvorlige allergiske reaktioner kan meget sjældent forekomme (ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedose).

Disse kan genkendes ved:

- hævet og kløende udslæt (nældefeber)
- hævelser, sommetider i ansigtet eller munden (angioødem), som gør det vanskeligt at trække vejret
- besvimelse.

Disse reaktioner vil normalt forekomme, inden du forlader lægen. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser):

- smerter, rødmen og hævelse på administrationsstedet
- høj feber (38 °C eller mere)
- træthed
- irritabilitet
- appetitløshed.

Almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser):

- hårdhed på administrationsstedet.

Ikke almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser):

- kløe, blodprop, blødning eller en lille bule på administrationsstedet
- kvalme, diarré eller opkastning
- unormal gråd
- midlertidigt stop af vejrtrækningen (apnø), hvis dit barn er født meget for tidligt (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet)
- hovedpine
- hududslæt
- diffus hævelse af den arm eller det ben, hvor vaccinen blev givet. I nogle tilfælde også i det nærliggende led
- nældefeber.

Sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinedoser):

- krampeanfald uden feber eller pga. høj feber
- overfølsomhedsreaktioner, f.eks. allergiske hudreaktioner
- pludselig muskelslaphed, perioder med bevidstløshed eller nedsat bevidsthed og blegthed eller blåfarvning af huden.

Meget sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser)

- Kawasaki syndrom (de hyppigste tegn er f.eks. feber, hududslæt, hævede lymfeknuder og en betændelseslignende reaktion eller udslæt i mund- og halsslimhinder).

Boostervaccination med Synflorix kan øge risikoen for bivirkninger.

Hos børn over 12 måneder øges risikoen for smerter på administrationsstedet med stigende alder.

Hos meget for tidligt fødte børn (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet) kan længere mellemrum mellem vejrtrækningerne forekomme i 2-3 dage efter vaccinationen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synflorix, injektionsvæske, suspension, indeholder:

- Aktive stoffer:

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ bundet til (adsorberet på) aluminiumphosphat	Total: 0,5 milligram Al ³⁺
² koblet (konjugeret) til protein D-bærerprotein (fra ikke-kapselbærende <i>Haemophilus influenzae</i>)	9-16 mikrogram
³ koblet (konjugeret) til tetanus-toksoid-bærerprotein	5-10 mikrogram
⁴ koblet (konjugeret) til difteri-toksoid-bærerprotein	3-6 mikrogram

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (se punkt 2 for yderligere information) og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

- Injektionsvæske, suspension.
- Synflorix er en uklar, hvid suspension.
- Synflorix fås i hætteglas til 1 dosis i pakninger på 1, 10 eller 100.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant ved opbevaring af hætteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i hætteglasset inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før administration.

Vaccinen er til intramuskulær anvendelse. Den må ikke indgives intravaskulært.

Hvis Synflorix administreres samtidigt med andre vacciner, skal der anvendes forskellige administrationssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vacciner. Hvis en vaccinedosis trækkes op i injektionssprøjten til brug for administration, skal den anvendte kanyle udskiftes med en ny kanyle til brug for intramuskulær injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (2 doser)

Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dit barn personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix
3. Sådan gives Synflorix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synflorix er en konjugeret pneumokokvaccine, der er koblet til et bærerprotein (konjugeret). Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen som en indsprøjtning til dit barn.

Den skal beskytte dit barn i alderen fra 6 uger og op til 5 år mod:

Pneumokokbakterier, der på latin hedder ”*Streptococcus pneumoniae*”. Disse bakterier kan forårsage alvorlige sygdomme, f.eks. hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning og bakterier i blodet (bakteriæmi) samt mellemørebetændelse og lungebetændelse.

Sådan virker Synflorix

Synflorix hjælper kroppen med at danne sine egne antistoffer. Antistofferne er en del af kroppens immunforsvar, som beskytter dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix

Synflorix må ikke gives hvis:

- dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.
- dit barn har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette er tilfældet, vil vaccinationen blive udsat, indtil dit barn har det bedre. Mindre infektioner, f.eks. forkølelse, er normalt ikke et problem, men tal alligevel med lægen om det først.

Hvis noget af ovenstående gælder for dit barn, må Synflorix ikke gives. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden dit barn får Synflorix.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før dit barn får vaccinen, hvis:

- dit barn har blødningsproblemer eller let får blå mærker.

Børn fra 2-årsalderen kan besvime efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som for alle andre vacciner, beskytter Synflorix ikke nødvendigvis alle børn, som bliver vaccineret fuldt ud.

Synflorix beskytter kun mod infektioner som skyldes de bakterier, som vaccinen er udviklet til.

Børn med nedsat immunforsvar (f.eks. pga. human immundefekt virus (hiv) infektion eller immunhæmmende behandling) får muligvis ikke fuld beskyttelse af Synflorix.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket, inden dit barn får Synflorix.

Børn over 5 år

For børn over 5 år er sikkerhed og effekt af vaccinen ikke fastslået, og derfor er vaccination af disse børn ikke anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med Synflorix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får anden medicin, eller har fået det for nylig, eller hvis dit barn for nylig har fået en anden vaccine. Synflorix giver muligvis ikke fuld beskyttelse, hvis dit barn får medicin, som påvirker immunforsvaret (kroppens forsvar mod infektioner).

Synflorix kan gives samtidigt med andre børnevacciner, f.eks. difteri-, stivkrampe-, kighoste-, *Haemophilus influenzae* type b-, polio-, hepatitis B-, mæslinge-fåresyge-røde hunde- (MFR), skoldkoppe- og rotavirus-vaccine samt konjugerede meningokok-serogruppe C-vacciner og konjugerede meningokok-serogruppe A, C, W-135, Y-vacciner. De forskellige vacciner vil blive indsprøjtet på forskellige steder.

Lægen kan give dig besked på, at du skal give dit barn febernedsættende medicin (f.eks. paracetamol) før eller umiddelbart efter, at barnet har fået Synflorix, især hos børn, der vaccineres med Synflorix og vacciner, der indeholder helcelle pertussis på samme tid. Det anbefales også at administrere et lægemiddel, der nedsætter feber hos børn med kramper eller som tidligere har haft feberkramper. Dog, hvis dit barn har fået paracetamol før eller lige efter Synflorix, vil niveauet af antistoffer mod pneumokok-sygdom, som dit barn opnår, muligvis være en smule lavere end ellers. Det vides ikke, om det lidt lavere niveau af antistoffer har nogen indflydelse på, hvor godt dit barn er beskyttet mod pneumokok-sygdom.

Synflorix indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Synflorix

Sådan gives vaccinen

Synflorix gives altid som en indsprøjtning i en muskel. Normalt gives vaccinen i låret eller overarmen.

Vaccinationsprogram

Dit barn (i alderen fra 6 uger til 6 måneder) vil sædvanligvis følge et vaccinationsprogram med 4 indsprøjtninger i henhold til de officielle retningslinjer, men lægen kan også vælge at følge et andet vaccinationsprogram. Det er vigtigt at følge lægens eller sundhedspersonalets vejledning, så hele vaccinationsprogrammet bliver gennemført.

- Der skal være mindst en måned mellem hver indsprøjtning bortset fra den sidste indsprøjtning (booster), som skal gives mindst 6 måneder efter tredje indsprøjtning.
- Den første indsprøjtning må gives, når dit barn er 6 uger og derover. Den sidste indsprøjtning (booster) må gives, når dit barn er 9 måneder og derover.
- Du vil få oplyst, hvornår dit barn skal komme og få de næste vaccinationer.

For tidligt fødte spædbørn (født mellem 27. og 37. svangerskabsuge)

Dit barn (i alderen fra 2-6 måneder) skal have 3 indsprøjtninger med mindst en måned mellem hver indsprøjtning. Mindst 6 måneder efter den sidste indsprøjtning skal dit barn have yderligere en indsprøjtning (booster).

Spædbørn i alderen 7-11 måneder skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst en måned mellem indsprøjtningerne. En tredje indsprøjtning (booster) skal gives i dit barns andet leveår mindst to måneder efter forrige indsprøjtning.

Børn i alderen fra 12 måneder op til 5 år skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst to måneder mellem indsprøjtningerne.

Særlige patientgrupper:

Børn fra 6 uger og op til 5 år, som vurderes at have en høj risiko for at få en infektion med pneumokokbakterier (f.eks. børn med hiv-infektion, seglcellesygdom eller med nedsat eller unormal funktion af milten), må få Synflorix.

Tal med lægen omkring antal og tidsintervaller for de indsprøjtninger dit barn skal have.

Hvis du har glemt dit barns vaccination

Hvis du kommer til at springe en planlagt indsprøjtning over, er det vigtigt, at du laver en ny aftale, så du kan tale med lægen om, hvordan dit barn bliver beskyttet.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne vaccine, spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nedenstående bivirkninger kan forekomme med denne vaccine:

Alvorlige allergiske reaktioner kan meget sjældent forekomme (ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser). Disse kan genkendes ved:

- hævet og kløende udslæt (nældefeber)
- hævelser, sommetider i ansigtet eller munden (angioødem), som gør det vanskeligt at trække vejret
- besvimelse.

Disse reaktioner vil normalt forekomme, inden du forlader lægen. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser):

- smerter, rødmen og hævelse på administrationsstedet
- høj feber (38 °C eller mere)
- træthed
- irritabilitet

- appetitløshed.

Almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser):

- hårdhed på administrationsstedet.

Ikke almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser):

- kløe, blodprop, blødning eller en lille bule på administrationsstedet
- kvalme, diarré eller opkastning
- unormal gråd
- midlertidigt stop af vejrtrækningen (apnø), hvis dit barn er født meget for tidligt (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet)
- hovedpine
- hududslæt
- diffus hævelse af den arm eller det ben, hvor vaccinen blev givet. I nogle tilfælde også i det nærliggende led
- nældefeber.

Sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinedoser):

- krampeanfald uden feber eller pga. høj feber
- overfølsomhedsreaktioner, f.eks. allergiske hudreaktioner
- pludselig muskelslaphed, perioder med bevidstløshed eller nedsat bevidsthed og bleghed eller blåfarvning af huden.

Meget sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser)

- Kawasakis syndrom (de hyppigste tegn er f.eks. feber, hududslæt, hævede lymfeknuder og en betændelseslignende reaktion eller udslæt i mund- og halsslimhinder).

Boostervaccination med Synflorix kan øge risikoen for bivirkninger.

Hos børn over 12 måneder øges risikoen for smerter på administrationsstedet med stigende alder.

Hos meget for tidligt fødte børn (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet) kan længere mellemrum mellem vejrtrækningerne forekomme i 2-3 dage efter vaccinationen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) .
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synflorix, injektionsvæske, suspension, indeholder:

- Aktive stoffer:

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ bundet til (adsorberet på) aluminiumphosphat	Total: 0,5 milligram Al ³⁺
² koblet (konjugeret) til protein D-bærerprotein (fra ikke-kapselbærende <i>Haemophilus influenzae</i>)	9-16 mikrogram
³ koblet (konjugeret) til tetanus-toksoid-bærerprotein	5-10 mikrogram
⁴ koblet (konjugeret) til difteri-toksoid-bærerprotein	3-6 mikrogram

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (se punkt 2 for yderligere information) og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

- Injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (2 doser).
- Synflorix er en uklar, hvid suspension.
- Synflorix fås i hætteglas med 2 doser i pakninger på 100.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant ved opbevaring af hætteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i hætteglasset inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før administration.

Vaccinen skal administreres straks efter anbrud af hætteglasset med 2 doser. Hvis den ikke anvendes straks, skal vaccinen opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er brugt inden for 6 timer.

Ved brug af flerdosisbeholdere, skal hver dosis (0,5 ml) udtages med en steril kanyle og injektionssprøjte. Nødvendige forholdsregler skal tages for at undgå kontaminering.

Vaccinen er til intramuskulær anvendelse. Den må ikke indgives intravaskulært.

Hvis Synflorix administreres samtidigt med andre vacciner, skal der anvendes forskellige administrationssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vacciner. Hvis en vaccinedosis trækkes op i injektionssprøjten til brug for administration, skal den anvendte kanyle udskiftes med en ny kanyle til brug for intramuskulær injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Synflorix injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (4 doser)

Konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dit barn personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix
3. Sådan gives Synflorix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Synflorix er en konjugeret pneumokokvaccine, der er koblet til et bærerprotein (konjugeret). Lægen eller sygeplejersken giver vaccinen som en indsprøjtning til dit barn.

Den skal beskytte dit barn i alderen fra 6 uger og op til 5 år mod:

Pneumokokbakterier, der på latin hedder ”*Streptococcus pneumoniae*”. Disse bakterier kan forårsage alvorlige sygdomme, f.eks. hjernehindebetændelse (meningitis), blodforgiftning og bakterier i blodet (bakteriæmi) samt mellemørebetændelse og lungebetændelse.

Sådan virker Synflorix

Synflorix hjælper kroppen med at danne sine egne antistoffer. Antistofferne er en del af kroppens immunforsvar, som beskytter dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før dit barn får Synflorix

Synflorix må ikke gives hvis:

- dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende hududslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt eller tunge.
- dit barn har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). Hvis dette er tilfældet, vil vaccinationen blive udsat, indtil dit barn har det bedre. Mindre infektioner, f.eks. forkølelse, er normalt ikke et problem, men tal alligevel med lægen om det først.

Hvis noget af ovenstående gælder for dit barn, må Synflorix ikke gives. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden dit barn får Synflorix.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før dit barn får vaccinen, hvis:

- dit barn har blødningsproblemer eller let får blå mærker.

Børn fra 2-årsalderen kan besvime efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis dit barn tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

Som for alle andre vacciner, beskytter Synflorix ikke nødvendigvis alle børn, som bliver vaccineret fuldt ud.

Synflorix beskytter kun mod infektioner som skyldes de bakterier, som vaccinen er udviklet til.

Børn med nedsat immunforsvar (f.eks. pga. human immundefekt virus (hiv) infektion eller immunhæmmende behandling) får muligvis ikke fuld beskyttelse af Synflorix.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket, inden dit barn får Synflorix.

Børn over 5 år

For børn over 5 år er sikkerhed og effekt af vaccinen ikke fastslået, og derfor er vaccination af disse børn ikke anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med Synflorix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får anden medicin, eller har fået det for nylig, eller hvis dit barn for nylig har fået en anden vaccine. Synflorix giver muligvis ikke fuld beskyttelse, hvis dit barn får medicin, som påvirker immunforsvaret (kroppens forsvar mod infektioner).

Synflorix kan gives samtidigt med andre børnevacciner, f.eks. difteri-, stivkrampe-, kighoste-, *Haemophilus influenzae* type b-, polio-, hepatitis B-, mæslinge-fåresyge-røde hunde- (MFR), skoldkoppe- og rotavirus-vaccine samt konjugerede meningokok-serogruppe C-vacciner og konjugerede meningokok-serogruppe A, C, W-135, Y-vacciner. De forskellige vacciner vil blive indsprøjtet på forskellige steder.

Lægen kan give dig besked på, at du skal give dit barn febernedsættende medicin (f.eks. paracetamol) før eller umiddelbart efter, at barnet har fået Synflorix, især hos børn, der vaccineres med Synflorix og vacciner, der indeholder helcelle pertussis på samme tid. Det anbefales også at administrere et lægemiddel, der nedsætter feber hos børn med kramper eller som tidligere har haft feberkramper. Dog, hvis dit barn har fået paracetamol før eller lige efter Synflorix, vil niveauet af antistoffer mod pneumokok-sygdom, som dit barn opnår, muligvis være en smule lavere end ellers. Det vides ikke, om det lidt lavere niveau af antistoffer har nogen indflydelse på, hvor godt dit barn er beskyttet mod pneumokok-sygdom.

Synflorix indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan gives Synflorix

Sådan gives vaccinen

Synflorix gives altid som en indsprøjtning i en muskel. Normalt gives vaccinen i låret eller overarmen.

Vaccinationsprogram

Dit barn (i alderen fra 6 uger til 6 måneder) vil sædvanligvis følge et vaccinationsprogram med 4 indsprøjtninger i henhold til de officielle retningslinjer, men lægen kan også vælge at følge et andet vaccinationsprogram. Det er vigtigt at følge lægens eller sundhedspersonalets vejledning, så hele vaccinationsprogrammet bliver gennemført.

- Der skal være mindst en måned mellem hver indsprøjtning bortset fra den sidste indsprøjtning (booster), som skal gives mindst 6 måneder efter tredje indsprøjtning.
- Den første indsprøjtning må gives, når dit barn er 6 uger og derover. Den sidste indsprøjtning (booster) må gives, når dit barn er 9 måneder og derover.
- Du vil få oplyst, hvornår dit barn skal komme og få de næste vaccinationer.

For tidligt fødte spædbørn (født mellem 27. og 37. svangerskabsuge)

Dit barn (i alderen fra 2-6 måneder) skal have 3 indsprøjtninger med mindst en måned mellem hver indsprøjtning. Mindst 6 måneder efter den sidste indsprøjtning skal dit barn have yderligere en indsprøjtning (booster).

Spædbørn i alderen 7-11 måneder skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst en måned mellem indsprøjtningerne. En tredje indsprøjtning (booster) skal gives i dit barns andet leveår mindst to måneder efter forrige indsprøjtning.

Børn i alderen fra 12 måneder op til 5 år skal have 2 indsprøjtninger. Der skal være mindst to måneder mellem indsprøjtningerne.

Særlige patientgrupper:

Børn fra 6 uger og op til 5 år, som vurderes at have en høj risiko for at få en infektion med pneumokokbakterier (f.eks. børn med hiv-infektion, seglcellesygdom eller med nedsat eller unormal funktion af milten), må få Synflorix.

Tal med lægen omkring antal og tidsintervaller for de indsprøjtninger dit barn skal have.

Hvis du har glemt dit barns vaccination

Hvis du kommer til at springe en planlagt indsprøjtning over, er det vigtigt, at du laver en ny aftale, så du kan tale med lægen om, hvordan dit barn bliver beskyttet.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne vaccine, spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nedenstående bivirkninger kan forekomme med denne vaccine:

Alvorlige allergiske reaktioner kan meget sjældent forekomme (ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser). Disse kan genkendes ved:

- hævet og kløende udslæt (nældefeber)
- hævelser, sommetider i ansigtet eller munden (angioødem), som gør det vanskeligt at trække vejret
- besvimelse.

Disse reaktioner vil normalt forekomme, inden du forlader lægen. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige (kan forekomme ved flere end 1 ud af 10 vaccinedoser):

- smerter, rødmen og hævelse på administrationsstedet
- høj feber (38 °C eller mere)
- træthed
- irritabilitet

- appetitløshed.

Almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser):

- hårdhed på administrationsstedet.

Ikke almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser):

- kløe, blodprop, blødning eller en lille bule på administrationsstedet
- kvalme, diarré eller opkastning
- unormal gråd
- midlertidigt stop af vejrtrækningen (apnø), hvis dit barn er født meget for tidligt (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet)
- hovedpine
- hududslæt
- diffus hævelse af den arm eller det ben, hvor vaccinen blev givet. I nogle tilfælde også i det nærliggende led
- nældefeber.

Sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinedoser):

- krampeanfald uden feber eller pga. høj feber
- overfølsomhedsreaktioner, f.eks. allergiske hudreaktioner
- pludselig muskelslaphed, perioder med bevidstløshed eller nedsat bevidsthed og bleghed eller blåfarvning af huden.

Meget sjælden (kan forekomme ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser)

- Kawasakis syndrom (de hyppigste tegn er f.eks. feber, hududslæt, hævede lymfeknuder og en betændelseslignende reaktion eller udslæt i mund- og halsslimhinder).

Boostervaccination med Synflorix kan øge risikoen for bivirkninger.

Hos børn over 12 måneder øges risikoen for smerter på administrationsstedet med stigende alder.

Hos meget for tidligt fødte børn (født i uge 28 eller tidligere i svangerskabet) kan længere mellemrum mellem vejrtrækningerne forekomme i 2-3 dage efter vaccinationen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) .
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Synflorix, injektionsvæske, suspension, indeholder:

- Aktive stoffer:

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ bundet til (adsorberet på) aluminiumphosphat	Total: 0,5 milligram Al ³⁺ i alt
² koblet (konjugeret) til protein D-bærerprotein (fra ikke-kapselbærende <i>Haemophilus influenzae</i>)	9-16 mikrogram
³ koblet (konjugeret) til tetanus-toksoid-bærerprotein	5-10 mikrogram
⁴ koblet (konjugeret) til difteri-toksoid-bærerprotein	3-6 mikrogram

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (se punkt 2 for yderligere information), 2-phenoxyethanol og vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

- Injektionsvæske, suspension i flerdosisbeholder (4 doser).
- Synflorix er en uklar, hvid suspension.
- Synflorix fås i hætteglas med 4 doser i pakninger på 10 eller 100.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +44(0)800 221 441

customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Der kan forekomme et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant ved opbevaring af hætteglasset. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før administration og både før og efter omrystning skal indholdet i hætteglasset inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende. I tilfælde af observation af et af de ovennævnte forhold skal vaccinen kasseres.

Vaccinen skal have stuetemperatur, inden den administreres.

Vaccinen skal omrystes omhyggeligt før administration.

Efter anbrud af hætteglasset med 4 doser kan vaccinen opbevares i maksimalt 28 dage i køleskab (2 °C – 8 °C). Vaccinen skal kasseres, hvis den ikke er anvendt inden for 28 dage.

Ved brug af flerdosisbeholdere, skal hver dosis (0,5 ml) udtages med en steril kanyle og injektionssprøjte. Nødvendige forholdsregler skal tages for at undgå kontaminering.

Vaccinen er til intramuskulær anvendelse. Den må ikke indgives intravaskulært.

Hvis Synflorix administreres samtidigt med andre vacciner, skal der anvendes forskellige administrationssteder.

Synflorix må ikke blandes med andre vacciner. Hvis en vaccinedosis trækkes op i injektionssprøjten til brug for administration, skal den anvendte kanyle udskiftes med en ny kanyle til brug for intramuskulær injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.