

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension injectable en seringue préremplie
Synflorix suspension injectable
Synflorix suspension injectable en récipient multidose (2 doses)
Synflorix suspension injectable en récipient multidose (4 doses)

Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose de 0,5 ml contient :

Polyoside pneumococcique sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme

¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,5 milligramme Al³⁺ au total

² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée de l'*Haemophilus influenzae* non typable) 9-16 microgrammes

³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique 5-10 microgrammes

⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique 3-6 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Le vaccin est une suspension trouble blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^{ème} anniversaire). Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.

Synflorix doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des maladies pneumococciques dans les différents groupes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie dans les différentes zones géographiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les schémas vaccinaux avec Synflorix doivent suivre les recommandations officielles.

Il est recommandé aux personnes qui reçoivent une première dose de Synflorix de terminer le schéma de vaccination complet avec Synflorix.

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

Schéma de primovaccination en 3 doses

Le schéma vaccinal recommandé, pour garantir une protection optimale, comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. Le schéma de primovaccination du nourrisson comprend trois doses avec une première dose généralement administrée à l'âge de 2 mois et un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (préférentiellement entre 12 et 15 mois) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Schéma de primovaccination en 2 doses

En schéma alternatif, lorsque Synflorix est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma en trois doses, de 0,5 ml chacune peut être utilisé. La première dose peut être administrée au plus tôt à l'âge de 6 semaines, avec une deuxième dose administrée 2 mois plus tard. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination, et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (de préférence entre 12 et 15 mois) (voir rubrique 5.1).

Nourrissons prématurés (nés entre 27 et 36 semaines d'âge gestationnel)

Chez les nourrissons prématurés nés après au moins 27 semaines d'âge gestationnel, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de 0,5 ml chacune. Le schéma de primovaccination du nourrisson comprend trois doses avec une première dose à l'âge de 2 mois et un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Nourrissons et enfants \geq 7 mois non vaccinés

- nourrissons âgés de 7 à 11 mois : Le schéma de vaccination comprend une primovaccination en deux doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au cours de la deuxième année de vie, avec un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière dose de primovaccination .
- enfants âgés de 12 mois à 5 ans : Le schéma de vaccination comprend deux doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

Populations particulières

Chez les sujets atteints de pathologies les prédisposant aux infections invasives à pneumocoques (comme l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), la drépanocytose ou un dysfonctionnement splénique), Synflorix peut être administré selon les schémas d'administration décrits ci-dessus, à l'exception des nourrissons débutant la vaccination entre l'âge de 6 semaine et 6 mois qui doivent recevoir en primovaccination un schéma d'administration en 3 doses (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Synflorix chez les enfants de plus de 5 ans n'ont pas été établies.

Utilisation de Synflorix et d'autres vaccins pneumococciques conjugués

Les données cliniques sont limitées sur l'utilisation à la fois de Synflorix et du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) dans le cadre du schéma vaccinal d'un sujet (voir section 5.1).

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras chez les jeunes enfants.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionné en rubrique 6.1, ou à l'une des protéines vectrices.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de Synflorix doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Pour permettre d'améliorer la traçabilité des produits biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Avant l'immunisation

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Synflorix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration de Synflorix par voie sous-cutanée.

Chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, Synflorix doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, en raison du risque de saignement qui peut survenir lors de l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets.

Information sur la protection apportée par le vaccin

Les recommandations officielles pour l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos et l'*Haemophilus influenzae* de type b doivent être également suivies.

Il n'y a pas de preuve suffisante sur une protection de Synflorix contre des sérotypes pneumococciques non inclus dans le vaccin excepté pour le sérotype 19A par réaction croisée (voir rubrique 5.1) ou contre l'*Haemophilus influenzae* non typable. Synflorix ne protège pas contre d'autres micro-organismes.

Comme pour tout vaccin, Synflorix peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés contre les infections pneumococciques invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues aux sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée. De plus, les otites moyennes et les pneumonies étant dues à de nombreux microorganismes autres que les sérotypes vaccinaux de *Streptococcus pneumoniae*, la protection globale attendue contre ces maladies est limitée et nettement plus faible que la protection contre les maladies invasives causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques, Synflorix a induit une réponse immunitaire pour les 10 sérotypes contenus dans le vaccin, mais le taux de réponse variait selon les sérotypes. La réponse immunitaire fonctionnelle aux sérotypes 1 et 5 a été d'une amplitude plus faible que celle observée avec les autres sérotypes vaccinaux. On ne sait pas si la réponse immunitaire fonctionnelle plus faible contre les sérotypes 1 et 5 pourrait entraîner une efficacité protectrice plus faible contre les infections invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues à ces sérotypes (voir rubrique 5.1).

Les enfants doivent recevoir le schéma de vaccination Synflorix adapté à leur âge déterminé au moment de l'initiation de la primovaccination (voir rubrique 4.2).

Thérapie immunosuppressive et immunodéficience

Les enfants ayant une réponse immunitaire altérée, suite à un traitement immunosuppresseur, à une anomalie génétique, à une infection par le VIH, à une exposition anténatale à une thérapie antirétrovirale et/ou au VIH, ou d'une autre origine, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite après vaccination.

Pour Synflorix, des données de tolérance et d'immunogénicité sont disponibles chez les nourrissons infectés par le VIH (asymptomatiques ou avec des symptômes bénins selon la classification OMS), les nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH, les enfants atteints de drépanocytose et les enfants atteints de dysfonctionnement splénique (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données de tolérance et d'immunogénicité pour Synflorix ne sont pas disponibles pour les sujets appartenant à d'autres groupes spécifiques d'immunodéprimés et la vaccination doit être évaluée au cas par cas (voir rubrique 4.2).

L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne remplace pas l'utilisation des vaccins pneumococciques polysidiques à 23 valences chez les enfants âgés de 2 ans ou plus et présentant des pathologies particulières (telles qu'une drépanocytose, une asplénie, une infection par le VIH, une maladie chronique, ou ceux qui présentent d'autres pathologies immuno-déprimantes) leur conférant un haut risque de maladie invasive à *Streptococcus pneumoniae*. Les enfants à risque âgés de 24 mois ou plus et ayant déjà reçu Synflorix doivent recevoir un vaccin pneumococcique polysidique à 23 valences, lorsque celui-ci est recommandé. L'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué (Synflorix) et le vaccin pneumococcique polysidique à 23 valences ne doit pas être inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de donnée disponible sur une éventuelle diminution de la réponse immunitaire induite lors de l'administration ultérieure de doses de vaccin pneumococcique polysidique ou de vaccin pneumococcique conjugué chez des enfants ayant reçu une primovaccination par Synflorix.

Utilisation prophylactique des traitements antipyrétiques

L'administration prophylactique d'un traitement antipyrétique avant ou immédiatement après l'administration du vaccin peut réduire l'incidence et l'intensité de réactions fébriles post-

vaccinales. Les données cliniques générées avec le paracétamol et l'ibuprofène suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire l'incidence des réactions fébriles, alors que l'utilisation prophylactique d'ibuprofène a montré un effet limité dans la réduction de l'incidence des réactions fébriles. Les données cliniques suggèrent que le paracétamol pourrait réduire la réponse immunitaire de Synflorix. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

L'administration d'antipyrétiques est recommandée :

- pour les enfants recevant simultanément Synflorix et un vaccin coquelucheux à germes entiers, en raison du taux plus élevé de réactions fébriles (voir rubrique 4.8).
- pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre.

Le traitement antipyrétique doit être instauré selon les recommandations locales.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation avec d'autres vaccins

Synflorix peut être administré simultanément aux vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant DTCa-HepB-P/Hib et DTCe-HepB/Hib) : vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin de l'hépatite B (HepB), vaccin poliomyélitique inactivé (P), vaccin de l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux à germes entiers (DTCe), vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR), vaccin varicelle (V), vaccin méningococcique du sérotype C conjugué (conjugué à la protéine CRM₁₉₇ et à l'anatoxine tétanique), vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique TT), vaccin poliomyélitique oral et vaccin oral à rotavirus. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents sites d'injection.

Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas affectés, à l'exception de la réponse au poliovirus inactivé de type 2, pour lequel des résultats inconsistants ont été observés au cours des études (séroprotection variant de 78% à 100%). De plus, lors de la co-administration du vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique TT) avec une dose de rappel de Synflorix au cours de la deuxième année de vie chez des enfants primo-vaccinés par 3 doses de Synflorix, une moyenne géométrique de concentrations (MGC) et une moyenne géométrique des titres (MGT) par test OPA (activité fonctionnelle opsonisante) en anticorps plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C). Il n'y a eu aucun impact de la co-administration sur les neuf autres sérotypes pneumococciques. Une augmentation de la réponse en anticorps au conjugué Hib-anatoxine tétanique, aux antigènes diphtérique et tétanique a été observée. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse satisfaisante ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Utilisation d'antipyrétiques en traitement prophylactique

Les données cliniques suggèrent que l'administration de paracétamol en traitement prophylactique, utilisé pour réduire la survenue de possibles réactions fébriles post-vaccination, pourrait réduire la réponse immunitaire à Synflorix. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Voir rubrique 4.4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Synflorix n'est pas destiné à l'adulte. Les données concernant l'utilisation chez les femmes durant la grossesse ou l'allaitement et les études de reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'évaluation de la tolérance de Synflorix est basée sur l'administration, au cours des études cliniques, de 63 905 doses de Synflorix en primovaccination chez 22 429 nourrissons sains et 137 nourrissons prématurés. De plus, 19 466 enfants et 116 nourrissons prématurés ont reçu une dose de rappel de Synflorix au cours de leur deuxième année de vie. La tolérance a été aussi évaluée chez 435 enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés précédemment parmi lesquels 285 enfants ayant reçu 2 doses de Synflorix.

Dans toutes les études, Synflorix a été administré simultanément aux vaccins pédiatriques recommandés.

Chez les nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquemment observées après une primovaccination ont été une rougeur au site d'injection et une irritabilité, survenues approximativement pour 41% et 55% de l'ensemble des doses, respectivement. Après l'administration de la dose de rappel, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été une douleur au site d'injection et une irritabilité, qui sont survenues approximativement pour 51% et 53% des doses, respectivement. La majorité de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été observée avec l'administration des doses successives du schéma de primovaccination.

La réactogénicité locale après une primovaccination était comparable chez les nourrissons < 12 mois et chez les enfants > 12 mois à l'exception de la douleur au site d'injection pour laquelle l'incidence augmente avec l'âge : la douleur a été rapportée chez plus de 39% des nourrissons < 12 mois et chez plus de 58% des enfants > 12 mois

Après une vaccination de rappel, les enfants > 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au site d'injection comparativement aux taux observés lors de la primovaccination des nourrissons avec Synflorix.

Après une vaccination de rattrapage chez les enfants de 12 à 23 mois, un urticaire a été rapporté plus fréquemment (peu fréquent) comparativement aux taux observés lors de la primovaccination et la vaccination de rappel de nourrissons.

La réactogénicité était plus élevée chez les enfants ayant reçu simultanément un vaccin coquelucheux à germes entiers. Dans une étude clinique les enfants ont reçu simultanément un vaccin DTcE et soit Synflorix (N=603) soit Prevenar 7-valent- (N=203). Après le schéma de primovaccination, une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et $> 39^{\circ}\text{C}$ a été rapportée respectivement chez 86,1% et 14,7% des enfants ayant reçu Synflorix et 82,9% et 11,6% des enfants vaccinés avec Prevenar 7-valent.

Dans des études comparatives, l'incidence des événements indésirables locaux et généraux rapportés dans les 4 jours suivant chaque dose de vaccination était comparable entre Synflorix et Prevenar 7 valences.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables (pour tous les groupes d'âge ont été classées selon leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.

Système organe-classe	Fréquence	Réactions indésirables
Etudes Cliniques		
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (telles que eczéma, dermatite allergique, dermatite atopique)
	Très rare	Angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Cris inhabituels
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
	Rare	Convulsions (y compris convulsions fébriles)
Affections vasculaires	Très rare	Maladie de Kawasaki
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Apnée chez les grands prématurés nés à 28 semaines de grossesse ou moins (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption cutanée
	Rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ température rectale (âge < 2 ans), douleur, rougeur, gonflement au site d'injection.
	Fréquent	Fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ température rectale (âge < 2 ans), réactions au site d'injection à type d'induration,
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection à type d'hématome, saignement et nodule
<i>Réactions indésirables rapportées en plus après la dose de rappel suivant le schéma de primovaccination et/ou lors de la vaccination de rattrapage</i>		
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Maux de tête (âgé de 2 à 5 ans)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées (âgé de 2 à 5 ans)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ température rectale (âgé de 2 à 5 ans)
	Peu fréquent	Fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$ température rectale (âge < 2 ans), fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ température rectale (âgé de 2 à 5 ans), réactions au site d'injection telles que gonflement étendu du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente, prurit.
Expérience post-commercialisation		
Affections du système immunitaire	Très rare	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Rare	Episode d'hypotonie-hyporéactivité

Populations particulières

La tolérance de Synflorix a été évaluée chez 83 nourrissons séropositifs au VIH (VIH+/+) (asymptomatiques ou avec des symptômes bénins selon la classification OMS), 101 nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (VIH+/-) et 50 nourrissons atteints de drépanocytose, recevant une primovaccination. Parmi ceux-ci, 76, 96 et 49 nourrissons, respectivement, ont reçu une dose de rappel. La tolérance de Synflorix a également été évaluée chez 50 enfants drépanocytaires débutant une vaccination entre l'âge de 7 et 11 mois, tous recevant une vaccination de rappel, et chez 50 enfants drépanocytaires débutant une vaccination entre l'âge de 12 et 23 mois. Les résultats suggèrent une réactogénicité et un profil de tolérance de Synflorix comparables entre ces groupes à haut risque et des enfants en bonne santé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: vaccins, vaccins pneumococciques, code ATC: J07AL52

Données épidémiologiques

Les 10 sérotypes pneumococciques inclus dans ce vaccin représentent les principaux sérotypes pathogènes en Europe, ce qui couvre environ 56% à 90% des souches isolées lors d'infections pneumococciques invasives (IPI) chez l'enfant âgé de moins de cinq ans. Dans ce groupe d'âge, les sérotypes 1, 5 et 7F représentent entre 3,3% et 24,1% des IPI selon le pays et la période étudiés.

Les pneumonies de différentes étiologies, sont globalement la cause majeure de morbidité et de mortalité infantile. Dans les études prospectives, il a été estimé que *Streptococcus pneumoniae* est responsable de 30-50% des cas de pneumonies.

L'otite moyenne aiguë (OMA), est une maladie infantile fréquente avec différentes étiologies, 60 à 70% des épisodes cliniques d'OMA peuvent être d'origine bactérienne. *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* non typable (HiNT) sont les causes les plus fréquentes d'OMA bactériennes dans le monde.

Efficacité et efficacité sur le terrain dans les études cliniques

Dans une étude clinique de phase III/IV menée à large échelle en Finlande (FinIP), en double-aveugle, randomisée selon les zones géographiques, contrôlée, les enfants de l'étude ont été randomisés en 4 groupes selon les 2 schémas de vaccination des nourrissons [primovaccination en 2 doses (3,5 mois) ou 3 doses (3,4,5 mois) suivie par une dose de rappel à 11 mois] pour recevoir soit Synflorix (2/3 des groupes) soit les vaccins contrôle hépatites (1/3 des groupes). Dans les cohortes de rattrapage, les enfants âgés de 7 à 11 mois lors de la première dose de vaccin ont reçu Synflorix ou un vaccin contrôle de l'hépatite B selon un schéma de primovaccination en 2 doses suivi d'une dose de rappel et

les enfants âgés de 12 à 18 mois lors de la première dose de vaccin ont reçu deux doses soit de Synflorix soit d'un vaccin contrôle de l'hépatite A. La durée de suivi moyenne, à partir de la première dose vaccinale, était de 24 à 28 mois pour les infections invasives et les pneumonies diagnostiquées à l'hôpital. Dans un sous-groupe de cette étude, les nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de 21 mois environ pour évaluer l'impact sur le portage nasopharyngé et les OMA diagnostiquées par un médecin qui ont été rapportées par les parents.

Dans une étude clinique de phase III, randomisée, en double-aveugle, à large échelle (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study– COMPAS) menée en Argentine, au Panama et en Colombie, des nourrissons âgés de 6 à 16 semaines, en bonne santé, ont reçu soit le vaccin Synflorix soit le vaccin contrôle contre l'hépatite B à 2, 4 et 6 mois suivi respectivement par soit le vaccin Synflorix soit le vaccin contrôle contre l'hépatite A entre l'âge de 15 et 18 mois.

Infections pneumococques invasives (incluant septicémie, méningite, pneumonie bactériémique et bactériémie)

Efficacité sur le terrain/efficacité dans la cohorte des nourrissons de moins de 7 mois à l'inclusion

L'efficacité sur le terrain ou l'efficacité vaccinale (EV) a été démontrée dans la prévention des IPI confirmées par culture dues à des sérotypes pneumococques vaccinaux quand Synflorix a été administré aux nourrissons quel que soit le schéma, 2+1 ou 3+1 dans l'étude FinIP ou 3+1 dans l'étude COMPAS (voir tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de cas d'IPI à sérotypes vaccinaux et efficacité vaccinale sur le terrain (FinIP) ou efficacité vaccinale (COMPAS) chez les nourrissons âgés de moins de 7 mois à l'inclusion recevant au moins une dose de vaccin (cohorte totale des nourrissons vaccinés)

Type d'IPI	FinIP					COMPAS		
	Nombre de cas d'IPI			EV (IC 95%)		Nombre de cas d'IPI		EV (IC 95%)
	Synflorix schéma 3+1	Synflorix schéma 2+1	Contrôle ⁽²⁾	Schéma 3+1	Schéma 2+1	Synflorix schéma 3+1	Contrôle	Schéma 3+1
	N	N	N			N	N	
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
IPI à sérotypes vaccinaux ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3;100)
IPI à sérotype 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
IPI à sérotype 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

IPI Infections pneumococques invasives

EV Efficacité vaccinale sur le terrain (FinIP) ou efficacité vaccinale (COMPAS)

N nombre de sujets par groupe

IC Intervalle de Confiance

(1) Dans l'étude FinIP, outre les sérotypes 6B et 14, les cas d'IPI à sérotypes vaccinaux confirmés par culture inclus les sérotypes 7F (1 cas dans les groupes Synflorix 2+1), 18C, 19F et 23F (1 cas de chaque dans les groupes contrôles). Dans l'étude COMPAS, les sérotypes 5 (2 cas), 18C (4 cas) et 23F (1 cas) ont été détectés dans le groupe contrôle en plus des sérotypes 6B et 14.

(2) Les 2 groupes des groupes contrôles des nourrissons ont été regroupées

(3) Valeur du $p < 0,0001$

(4) Valeur du $p = 0,0009$

(5) Dans la cohorte Per Protocol, EV était de 100% (IC 95%: 74,3-100; 0 versus 16 cas)

Dans l'étude FinIP, l'efficacité vaccinale globale contre les IPI confirmées par culture était de 100% (IC 95% : 85,6-100 ; 0 versus 14 cas) pour le schéma en 3+1, 85,8% (IC 95% : 49,1-97,8 ; 2 versus 14 cas) pour le schéma en 2+1 et 93,0% (IC 95% : 74,9-98,9; 2 versus 14 cas) quel que soit le schéma de primovaccination. Dans l'étude COMPAS, elle était de 66,7% (IC 95% : 21,8-85,9 ; 7 versus 21 cas).

Efficacité sur le terrain après vaccination de rattrapage

Parmi les 15 447 enfants dans les cohortes vaccinées de rattrapage, il n'y a pas eu de cas d'IPI confirmé par culture dans les groupes Synflorix, alors que 5 cas d'IPI à sérotypes vaccinaux ont été observés dans les groupes contrôles (sérotypes 4, 6B, 7F, 14 and 19F).

Pneumonie

L'efficacité contre la pneumonie a été évaluée dans COMPAS. La durée moyenne de suivi à partir de la 2^{ème} semaine après la 3^{ème} dose dans la cohorte Per Protocol (PP) a été de 23 mois (intervalle entre 0 et 34 mois) lors de l'analyse intermédiaire (AI) et de 30 mois (intervalle entre 0 et 44 mois) lors de l'analyse finale de l'étude. A la fin de cette AI ou à la fin de la période de suivi de la cohorte PP, l'âge moyen était respectivement de 29 mois (intervalle entre 4 et 41 mois) et de 36 mois (intervalle entre 4 et 50 mois). La proportion de sujets ayant reçu la dose de rappel dans la cohorte PP était de 92,3 % dans les deux analyses.

L'efficacité de Synflorix contre les premiers épisodes de pneumonie acquise dans la communauté d'origine bactérienne probable (PAC) se produisant à partir de la 2^{ème} semaine après l'administration de la 3^{ème} dose a été démontrée dans la cohorte PP ($p \leq 0,002$) lors de l'analyse intermédiaire (déclenchée par un nombre d'événements ; objectif principal).

Une pneumonie acquise dans la communauté d'origine bactérienne probable (PAC-B) est définie par des cas de PAC confirmés radiologiquement avec soit une consolidation alvéolaire/épanchement pleural sur la radiographie du thorax, soit des infiltrats non alvéolaires mais avec une protéine C réactive (CRP) ≥ 40 mg/l.

L'efficacité du vaccin contre la PAC-B, observée lors de l'analyse intermédiaire, est présentée ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2 : Nombres et pourcentages de sujets avec premiers épisodes de PAC-B survenus à partir de la 2^{ème} semaine après l'administration de la 3^{ème} dose de Synflorix ou d'un vaccin contrôle et efficacité du vaccin (cohorte PP)

Synflorix N=10 295		Vaccin contrôle N=10 201		Efficacité du vaccin
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (IC 95%: 7,7;34,2)

N nombre de sujets par groupe

n/% nombre/pourcentage de sujets rapportant à tout moment un premier épisode de PAC-B à partir de la 2^{ème} semaine après l'administration de la 3^{ème} dose

IC Intervalle de confiance

Lors de l'analyse intermédiaire (cohorte PP), l'efficacité vaccinale contre les premiers épisodes de PAC avec consolidation alvéolaire ou épanchement pleural (PAC-C, définition de l'OMS) était de 25,7 % (IC 95% : 8,4 ; 39,6) et contre les premiers épisodes de PAC suspectées cliniquement et confirmées radiologiquement était de 6,7% (IC 95% : 0,7 ; 12,3).

Lors de l'analyse de fin d'étude (cohorte PP), l'efficacité du vaccin contre les PAC-B (premiers épisodes) était de 18,2% (IC 95% : 4,1 ; 30,3), contre les PAC-C de 22,4% (IC 95% : 5,7 ; 36,1) et contre les PAC suspectées cliniquement et confirmées radiologiquement de 7,3% (IC 95% : 1,6 ; 12,6). L'efficacité était de 100% (IC 95% : 41,9 ; 100) contre les pneumonies d'origine pneumococcique avec bactériémie ou l'empyème dû aux sérotypes vaccinaux. La protection contre les PAC-B avant la dose de rappel et au moment ou après la dose de rappel était respectivement de 13,6 % (IC 95% : -11,3 ; 33,0) et de 21,7% (IC 95% : 3,4 ; 36,5). La protection contre les PAC-C était respectivement de 15,1% (IC 95% : -15,5 ; 37,6) et de 26,3% (IC 95% : 4,4 ; 43,2). La diminution des PAC-B et des PAC-C était plus importante chez les enfants < 36 mois (efficacité du vaccin respectivement de 20,6% (IC 95% : 6,5 ; 32,6) et de 24,2% (IC 95% : 7,4 ; 38,0)). Les résultats d'efficacité vaccinale chez les enfants >36 mois suggèrent une diminution de la protection. La persistance de protection contre les PAC-B et les PAC-C au-delà de l'âge de 36 mois n'est pas encore établie.

Les résultats de l'étude COMPAS, qui a été réalisée en Amérique Latine, doivent être interprétés avec prudence en raison d'éventuelles différences dans l'épidémiologie de la pneumonie en des lieux géographiques différents.

Dans l'étude FinIP, l'efficacité sur le terrain du vaccin dans la diminution des cas de pneumonies diagnostiquées à l'hôpital (identifiés sur la base de la classification CIM-10 pour la pneumonie) était de 26,7% (IC 95% : 4,9 ; 43,5) pour le schéma 3+1 du nourrisson et de 29,3% (IC 95% : 7,5 ; 46,3) pour le schéma 2+1 du nourrisson. Pour la vaccination de rattrapage, l'efficacité sur le terrain du vaccin était de 33,2% (IC 95% : 3,0 ; 53,4) dans la cohorte des 7-11 mois et de 22,4% (IC 95% : -8,7 ; 44,8) dans la cohorte des 12-18 mois.

Otite Moyenne Aiguë (OMA)

Deux études d'efficacité, COMPAS et POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) ont été conduites avec des vaccins pneumococciques conjugués contenant la protéine D: respectivement Synflorix et un vaccin expérimental conjugué à 11 valences (contenant en plus le sérotype 3).

Dans COMPAS, 7 214 sujets [Cohorte Totale Vaccinée (CTV)] ont été inclus dans l'analyse d'efficacité contre l'OMA dont 5 989 sujets étaient dans la cohorte Per Protocole (Tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité vaccinale contre l'OMA⁽¹⁾ dans COMPAS

Type ou étiologie de l'OMA	Efficacité vaccinale (IC 95%)
	PP ⁽²⁾
OMA clinique	16,1% (-1,1 ; 30,4) ⁽³⁾
Quel que soit le sérotype pneumococcique	56,1% (13,4 ; 77,8)
10 sérotypes pneumococciques vaccinaux	67,1% (17,0 ; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> non typable (HiNT)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8 ; 60,7)

IC Intervalle de Confiance

(1) Premier épisode

(2) Période de suivi d'un maximum de 40 mois débutant deux semaines après la troisième dose de primovaccination

(3) Non statistiquement significatif sur des critères pré-définis (p=0.032 unilatéral). Cependant, dans la cohorte CTV, l'efficacité vaccinale sur le premier épisode clinique d'OMA était de 19% (IC 95% : 4,4 ; 31,4).

(4) Non statistiquement significatif.

Lors d'un autre essai randomisé en double aveugle à grande échelle (POET), réalisé en République tchèque et en Slovaquie, 4 907 nourrissons (cohorte PP) ont reçu soit le vaccin expérimental à onze valences (11Pn-PD) contenant les dix sérotypes du Synflorix (avec le sérotype 3, pour lequel l'efficacité n'a pas été démontrée) soit un vaccin contrôle (vaccin contre l'hépatite A) selon le schéma vaccinal 3, 4, 5 et 12-15 mois.

L'efficacité du vaccin à 11 valences vis-à-vis du premier épisode d'OMA du à un sérotype vaccinal a été de 52,6% (IC 95%: 35,0-65,5). L'efficacité pour chaque sérotype vis-à-vis du premier épisode d'OMA a été démontrée pour les sérotypes 6B (86,5%, IC 95% : 54,9-96,0), 14 (94,8%, IC 95% : 61,0-99,3), 19F (43,3%, IC 95% : 6,3-65,4) et 23F (70,8%, IC 95% : 20,8-89,2). Pour les autres sérotypes vaccinaux, le nombre de cas d'OMA rapportés durant l'étude était trop faible pour permettre de conclure sur l'efficacité. L'efficacité contre tout épisode d'OMA à pneumocoque quel que soit le sérotype était de 51,5% (IC 95% : 36,8-62,9). L'efficacité vaccinale contre le premier épisode d'OMA due à HiNT était de 31,1% (IC 95%: -3,7;54,2 non significatif). L'efficacité contre tout épisode d'OMA due à un HiNT était de 35,3% (IC 95%: 1,8;57,4). L'efficacité vaccinale estimée contre un épisode clinique d'otite moyenne, quelle que soit l'étiologie était de 33,6% (IC 95% : 20,8-44,3).

En se basant sur une comparaison immunologique de la réponse vaccinale fonctionnelle (OPA) de Synflorix avec la formulation à onze valences utilisée durant l'essai POET, il est attendu que Synflorix confère une efficacité protectrice similaire contre les OMA pneumococciques.

L'incidence des OMA dues à d'autres bactéries pathogènes ou à des sérotypes non-vaccinaux/non-apparentés, n'a pas augmenté ni dans COMPAS (sur la base du faible nombre de cas rapportés) ni dans l'étude POET.

L'efficacité sur le terrain contre une OMA diagnostiquée par un médecin et rapportée par les parents a été étudiée dans un sous-groupe de l'étude FinIP. L'efficacité vaccinale sur le terrain pour le critère OMA était de 6,1% (IC 95% : -2,7 ; 14,1) pour le schéma en 3+1 et de 7,4% (IC 95% : -2,8 ; 16,6) pour le schéma en 2+1 dans la cohorte des nourrissons vaccinés.

Impact sur le portage nasopharyngé

L'effet de Synflorix sur le portage nasopharyngé a été étudié dans 2 études randomisées en double-aveugle avec un contrôle inactif : dans un sous-groupe de l'étude FinIP en Finlande (5 023 sujets) et dans COMPAS (1 700 sujets).

A la fois dans COMPAS et dans un sous-groupe de l'étude finlandaise, Synflorix a réduit le portage des types vaccinaux avec une augmentation apparente des sérotypes non vaccinaux (à l'exception des types apparentés) observée après la dose de rappel. Les résultats n'étaient pas toujours statistiquement significatifs dans les différentes analyses de COMPAS. Cependant, dans l'ensemble, il y avait une tendance à la diminution du portage global de pneumocoques.

Dans les deux études, il y a eu une diminution significative des sérotypes 6B et 19F pris isolément. Dans le sous-groupe de l'étude finlandaise, une diminution significative a également été observée individuellement pour les sérotypes 14, 23F et, dans le schéma de primovaccination en 3 doses, pour le sérotype apparenté 19A par réaction croisée.

Lors d'une étude clinique, le portage nasopharyngé a été évalué chez des nourrissons séropositifs au VIH (N = 83) et des nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (N = 101) et a été comparé aux nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séronégatives au VIH (N = 100). L'exposition ou l'infection au VIH n'a pas semblé altérer l'effet de Synflorix sur le portage du pneumocoque jusqu'à l'âge de 24-27 mois, c'est-à-dire jusqu'à 15 mois après la vaccination de rappel.

Efficacité sur le terrain lors de la surveillance post-commercialisation

Au Brésil, Synflorix a été introduit dans le programme national de vaccination (PNV) chez les nourrissons selon un schéma 3+1 (à 2, 4 et 6 mois avec une dose de rappel à 12 mois) avec une campagne de rattrapage chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Sur la base d'une surveillance de près de 3 ans après l'introduction de Synflorix, une étude cas-témoins appariés a montré une diminution significative des IPI confirmées par culture ou PCR dues à tout type de sérotypes vaccinaux, et des IPI dues aux sérotypes isolés 6B, 14 et 19A.

Tableau 4 : Résumé de l'efficacité sur le terrain de Synflorix contre les IPI au Brésil

Types d'IPI ⁽¹⁾	Efficacité sur le terrain ajustée ⁽²⁾ % (IC 95%)
IPI dues à tout type de sérotypes vaccinaux ⁽³⁾	83,8% (65,9 ; 92,3)
- Pneumonie invasive ou bactériémie	81,3% (46,9 ; 93,4)
- Méningite	87,7% (61,4 ; 96,1)
IPI dues aux sérotypes isolés ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8 ; 96,1)
- 14	87,7% (60,8 ; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7 ; 96,4)

(1) IPI confirmées par culture ou PCR

(2) L'efficacité sur le terrain ajustée représente le pourcentage de diminution des IPI dans le groupe vacciné avec Synflorix comparé au groupe non vacciné, en contrôlant les facteurs confondants.

(3) Cas confirmés par culture ou PCR pour les sérotypes 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F contribuant à l'analyse.

(4) Sérotypes isolés pour lesquels une signification statistique de l'analyse d'efficacité sur le terrain a été atteinte, en contrôlant les facteurs confondants (aucun ajustement pour multiplicité n'a été effectué).

En Finlande, Synflorix a été introduit dans le PNV selon un schéma 2+1 chez les nourrissons (à 3, 5 mois avec une dose de rappel à 12 mois) sans campagne de rattrapage. Une comparaison des situations avant et après le PNV suggère une diminution significative de l'incidence de tout cas d'IPI confirmé par culture, d'IPI quel que soit le sérotype vaccinal et d'IPI due au sérotype 19A.

Tableau 5 : Taux d'IPI et réduction du taux correspondant en Finlande

IPI	Incidence pour 100 000 personnes-années		Réduction relative du taux ⁽¹⁾ % (IC 95%)
	Avant PNV	Après PNV	
Tout cas confirmé par culture	62,9	12,9	80% (72 ; 85)
Tout sérotype vaccinal confondu ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86 ; 95)
Sérotype 19A	5,5	2,1	62% (20 ; 85)

(1) La réduction relative du taux d'incidence indique l'amplitude de la baisse de l'incidence des IPI chez les enfants ≤ 5 ans dans la cohorte Synflorix (suivis pendant 3 ans après introduction dans le PNV) par rapport à des cohortes de sujets historiquement non vaccinés appariés selon l'âge et la saison (chacun étant suivi pendant une période de 3 ans avant que Synflorix ne soit introduit au PNV).

(2) Pour les sérotypes 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, les cas confirmés par culture ont contribué à l'analyse.

Au Québec (Canada), Synflorix a été introduit dans le PNV des nourrissons (2 doses de primovaccination chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois et une dose de rappel à 12 mois) après 4,5 ans d'utilisation de Prevenar 7-valent. Sur la base d'un an et demi de surveillance suivant l'introduction de Synflorix, avec une couverture vaccinale de plus de 90% dans le groupe d'âge éligible à la vaccination, une diminution de l'incidence des IPI à sérotype vaccinal a été observée (majoritairement due à l'évolution de l'infection liée au sérotype 7F) sans augmentation concomitante de l'incidence des IPI à sérotypes non vaccinaux. Globalement, l'incidence des IPI a été de 35/100 000 sujets-années dans les cohortes exposées à Synflorix, et 64/100 000 sujets-années dans celles exposées à Prevenar 7-valent, représentant une différence statistiquement significative ($p=0,03$). Aucun lien de cause à effet ne peut être déduit des études observationnelles de ce type.

Données d'immunogénicité

Non-infériorité immunologique par rapport à Prevenar 7-valent

L'évaluation avant l'autorisation de mise sur le marché de l'efficacité potentielle contre les IPI a été basée sur la comparaison de la réponse immunitaire vis-à-vis des 7 sérotypes communs à Synflorix et à un autre vaccin pneumococcique conjugué pour lequel l'efficacité protectrice a été évaluée antérieurement (Prevenar 7-valent), comme recommandé par l'OMS. La réponse immunitaire vis-à-vis des 3 sérotypes additionnels de Synflorix a également été mesurée.

Au cours d'un essai comparatif direct versus Prevenar 7-valent, la non-infériorité de la réponse immunitaire de Synflorix mesurée par ELISA a été démontrée pour tous les sérotypes, à l'exception des sérotypes 6B et 23F (borne supérieure de l'IC à 96,5% de la différence entre les groupes >10%) (Tableau 6). Pour les sérotypes 6B et 23F respectivement 65,9% et 81,4% des nourrissons vaccinés à 2, 3 et 4 mois ont atteint le seuil d'anticorps (0,20 µg/ml) un mois après avoir reçu la troisième dose de Synflorix, contre 79,0% et 94,1% après 3 doses de Prevenar 7-valent. La pertinence clinique de ces différences n'est pas claire, considérant qu'il a été observé que Synflorix était efficace contre les IPI causées par le sérotype 6B dans une étude clinique randomisée par zones géographiques en double-aveugle (voir tableau 1).

Pour les trois sérotypes additionnels de Synflorix (1, 5 et 7F), le pourcentage des sujets vaccinés atteignant ce seuil était respectivement de 97,3%, 99,0% et 99,5% et était au moins aussi bon que la réponse globale de Prevenar 7-valent contre les 7 sérotypes communs (95,8%).

Tableau 6 : Analyse comparative entre Prevenar 7-valent et Synflorix sur le pourcentage de sujets ayant des concentrations en anticorps $\geq 0,20$ µg/ml un mois après la troisième dose

Anticorps	Synflorix		Prevenar 7-valent		Différence en % $\geq 0,20$ µg/ml Prevenar 7-valent moins Synflorix)		
	N	%	N	%	%	IC 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

Après primovaccination, les moyennes géométriques des concentrations en anticorps (MGC) obtenues pour Synflorix contre les 7 sérotypes communs étaient inférieures à celles obtenues avec Prevenar 7-valent. Les MGC dosées avant le rappel (8 à 12 mois après la dernière dose de primovaccination) étaient généralement similaires pour les 2 vaccins. Après la dose de rappel, les MGC obtenues avec Synflorix étaient inférieures pour la plupart des sérotypes communs avec Prevenar 7 valences.

Dans la même étude, Synflorix a induit des anticorps fonctionnels contre tous les sérotypes vaccinaux. Pour chacun des sept sérotypes communs aux deux vaccins, 87,7% à 100% des sujets vaccinés avec Synflorix et 92,1% à 100% de ceux vaccinés avec Prevenar 7-valent ont atteint un titre d'OPA ≥ 8 un mois après la troisième dose. La différence entre les deux vaccins en termes de pourcentage de sujets présentant des titres d'OPA ≥ 8 était inférieure à 5% pour tous les sérotypes communs aux deux vaccins, y compris pour les sérotypes 6B et 23F. Après primovaccination et rappel, les moyennes géométriques des titres en anticorps OPA (MGT) induites par Synflorix étaient inférieures à celles induites par Prevenar 7-valent pour les 7 sérotypes communs, excepté pour le sérotype 19F.

Concernant les sérotypes 1, 5 et 7F, le pourcentage de sujets vaccinés avec Synflorix ayant atteint un titre d'OPA ≥ 8 était respectivement de 65,7%, 90,9% et 99,6% après le schéma de primovaccination et 91,0%, 96,3% et 100% après la dose de rappel. La réponse OPA pour les sérotypes 1 et 5 était inférieure à la réponse pour chacun des autres sérotypes. Les conséquences sur l'efficacité protectrice ne sont pas connues. La réponse au sérotype 7F était comparable à celle des 7 sérotypes communs aux deux vaccins.

Il a aussi été démontré que Synflorix induit une réponse immunitaire par réaction croisée pour le sérotype 19A chez 48,8 % (IC 95% : 42,9-54,7) des sujets vaccinés ayant un titre d'OPA ≥ 8 un mois après la dose de rappel.

L'administration d'une quatrième dose (dose de rappel) au cours de la deuxième année de vie a induit une réponse en anticorps anamnestic, mesurée par un test ELISA et un test d'OPA pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée, démontrant l'induction d'une mémoire immunitaire après la primovaccination en trois doses.

Données supplémentaires d'immunogénicité

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

Schéma de primovaccination en 3 doses

Au cours d'études cliniques, l'immunogénicité de Synflorix a été évaluée après une primovaccination en 3 doses (6 941 sujets) suivant différents schémas (notamment à l'âge de 6-10-14 semaines, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 mois) et après une quatrième dose (de rappel) (5 645 sujets) administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois. D'une manière générale, des réponses vaccinales comparables ont été observées pour les différents schémas évalués, bien que des réponses immunitaires un peu supérieures aient été notées pour le schéma 2-4-6 mois.

Schéma de primovaccination en 2 doses

Au cours d'études cliniques, l'immunogénicité de Synflorix a été évaluée après un schéma de primovaccination en 2 doses (470 sujets) suivant différents schémas (notamment à l'âge de 6-14 semaines, 2-4 ou 3-5 mois) et après une troisième dose (de rappel) (470 sujets) administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois.

Une étude clinique a évalué l'immunogénicité de Synflorix chez des sujets primovaccinés en 2 doses ou 3 doses dans quatre pays européens. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux groupes sur le pourcentage de sujets avec une concentration en anticorps $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), le pourcentage de sujets pour les sérotypes 6B et 23F était inférieur aux autres sérotypes vaccinaux (tableaux 7 et 8). Le pourcentage de sujets avec des titres en OPA ≥ 8 pour les sujets ayant reçu 2 doses comparativement à ceux en ayant reçu 3 était inférieur pour les sérotypes 6B, 18C et 23F (respectivement 74,4%, 82,8% et 86,3% pour le schéma en 2 doses et respectivement 88,9%, 96,2%, 97,7% pour le schéma en 3 doses). Au total, la persistance de la réponse immunitaire jusqu'au rappel à l'âge de 11 mois était inférieure dans le groupe ayant reçu 2 doses. Dans les deux schémas, une

réponse immunitaire après la dose de rappel indiquant une réponse immunitaire de la primovaccination a été observée pour chaque sérotype vaccinal (tableaux 7 et 8). Après la dose de rappel, les réponses étaient comparables même s'il a été observé un pourcentage plus faible de sujets avec des titres en OPA ≥ 8 dans le groupe ayant reçu 2 doses pour les sérotypes 5 (87,2% versus 97,5% pour le groupe ayant reçu 3 doses) et 6B (81,1% versus 90,3%).

Tableau 7 : Pourcentage de sujets ayant reçu un schéma de primovaccination en 2 doses avec des concentrations en anticorps $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ un mois après la primovaccination et un mois après la dose de rappel

Anticorps	$\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Après primovaccination			Après dose de rappel		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
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

Tableau 8 : Pourcentage de sujets ayant reçu un schéma de primovaccination en 3 doses avec des concentrations en anticorps $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ un mois après la primovaccination et un mois après la dose de rappel

Anticorps	$\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Après primovaccination			Après dose de rappel		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
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

Concernant le sérotype 19A par réaction croisée, des MGCs en anticorps ELISA comparables ont été observées après primovaccination et dose de rappel lors d'un schéma en 2 doses [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,12-0,17) et 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,58-0,92)] comparativement au schéma en 3 doses [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,16-0,24) and 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,69-1,11)]. Le pourcentage des sujets ayant des titres d'OPA ≥ 8 et des MGTs observés après primovaccination et dose de rappel était inférieur pour le schéma en 2 doses par rapport au schéma en 3 doses. La réponse observée après la dose de rappel est révélatrice de la réponse immunologique de la primovaccination pour les deux schémas de vaccination.

Les implications cliniques liées à l'observation d'une moindre réponse immunitaire dans le schéma de primovaccination en 2 doses après primovaccination et après dose de rappel ne sont pas connues.

Une étude clinique conduite en Afrique du Sud a évalué l'immunogénicité de Synflorix après une primovaccination en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines) ou en 2 doses (à l'âge de 6 et 14 semaines) suivie par une dose de rappel à l'âge de 9 à 10 mois. Après une primovaccination, pour les sérotypes vaccinaux, les pourcentages de sujets atteignant le taux seuil d'anticorps et avec des titres en OPA ≥ 8 étaient similaires après 2 doses comparé à 3 doses, excepté pour le sérotype 14 présentant un pourcentage en OPA diminué. Les MGCs en anticorps et les MGTs en OPA étaient diminués après 2 doses pour la plupart des sérotypes vaccinaux.

Concernant le sérotype 19A par réaction croisée, des pourcentages similaires de sujets atteignant le taux seuil en anticorps et des titres en OPA ≥ 8 , ainsi qu'un MGC en anticorps et un MGT en OPA similaires ont été observés dans les deux groupes après la primovaccination.

En général, la persistance des réponses immunitaires avant le rappel était moindre dans le groupe de primovaccination en 2 doses comparé au groupe de primovaccination en 3 doses pour la plupart des sérotypes vaccinaux et était similaire pour le sérotype 19A.

Dose de rappel à l'âge de 9-10 mois

Dans l'étude conduite en Afrique du Sud, la dose de rappel administrée à l'âge de 9-10 mois a induit une augmentation marquée des MGCs en anticorps et MGTs en OPA pour chaque sérotype vaccinal et pour le sérotype 19A dans chacun des groupes de primovaccination en 2 doses ou 3 doses indiquant une réponse immunitaire de la primovaccination.

Dose de rappel à l'âge de 9-12 mois versus 15-18 mois

Une étude clinique conduite en Inde évaluant une dose de rappel administrée à l'âge de 9-12 ou 15-18 mois chez 66 et 71 enfants, respectivement, suite à la primovaccination à l'âge de 6, 10 et 14 semaines, ne suggère pas de différences entre les groupes en termes de MGCs en anticorps. Des MGTs en OPA plus élevés ont été observés dans le groupe de rappel à l'âge de 15-18 mois pour la plupart des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Mémoire immunitaire

Lors du suivi de l'étude européenne évaluant les schémas de primovaccination en 2 ou 3 doses, la persistance en anticorps a été démontrée chez les sujets âgés de 36 - 46 mois ayant reçu une primovaccination en 2 doses, suivie par une dose de rappel avec au moins 83,7% des sujets toujours séropositifs pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée. Chez les sujets ayant reçu une primovaccination en 3 doses, suivie d'une dose de rappel, au moins 96,5% des sujets étaient toujours séropositifs pour les sérotypes vaccinaux et 86,4% pour le sérotype 19A. Après une dose unique de Synflorix, administrée au cours de la 4ème année de vie, comme dose de challenge, la multiplication des MGCs en anticorps par test ELISA et des MGTs en OPA, avant et après la vaccination, était comparable entre le groupe ayant reçu une primovaccination en 2 doses et celui ayant reçu une primovaccination en 3 doses. Ces résultats témoignent d'une mémoire immunitaire pour tous les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée chez les sujets ayant reçu une primovaccination.

Nourrissons et enfants ≥ 7 mois non vaccinés

La réponse immunitaire induite par Synflorix chez les enfants plus âgés non vaccinés précédemment a été évaluée dans trois études cliniques.

La première étude clinique a évalué la réponse immunitaire pour les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A par réaction croisée chez les enfants âgés de 7 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 2 à 5 ans :

- Les enfants âgés de 7-11 mois ont reçu un schéma de primovaccination en 2 doses suivi d'un rappel durant la seconde année de vie. Les réponses immunitaires après la dose de rappel dans

ce groupe d'âge étaient généralement similaires à celles observées après la dose de rappel chez les nourrissons ayant reçu un schéma de primovaccination en 3 doses avant l'âge de 6 mois.

- Chez les enfants âgés de 12-23 mois, les réponses immunitaires obtenues après 2 doses étaient comparables à celles obtenues après 3 doses chez les nourrissons de moins de 6 mois, sauf pour les sérotypes vaccinaux 18C et 19F ainsi que le sérotype 19A pour lesquels la réponse était supérieure chez les enfants âgés de 12 à 23 mois.
- Chez les enfants âgés de 2-5 ans qui ont reçu 1 dose, les MGCs en anticorps ELISA étaient comparables pour 6 sérotypes vaccinaux ainsi que le sérotype 19A à celles obtenues chez les nourrissons de moins de 6 mois après une vaccination en 3 doses tandis qu'elles étaient inférieures pour 4 sérotypes vaccinaux (sérotypes 1, 5, 14 et 23F). Les MGT en OPA après une dose unique étaient comparables ou supérieures à celles d'une primovaccination des nourrissons de moins de 6 mois en 3 doses, excepté pour le sérotype 5.

Dans la deuxième étude clinique, l'administration d'une dose unique quatre mois après deux doses de rattrapage à 12-20 mois a permis d'obtenir une augmentation marquée des MGCs en anticorps ELISA et des MGT en OPA (en comparant les réponses obtenues avant et après administration de la dernière dose), signe que deux doses de rattrapage confèrent une primovaccination adaptée.

La troisième étude clinique a montré que l'administration de 2 doses à 2 mois d'intervalle à partir de 36-46 mois a conduit à des taux plus élevés de MGCs en anticorps ELISA et de MGT en OPA que ceux observés 1 mois après une primovaccination en 3 doses pour chaque sérotype vaccinal ainsi que le sérotype 19A par réaction croisée. La proportion de sujets avec une concentration en anticorps ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ ou en titre OPA ≥ 8 pour chaque sérotype vaccinal était comparable ou supérieure dans le groupe de rattrapage par rapport à celle des nourrissons primovaccinés en 3 doses.

La persistance des anticorps à long-terme n'a pas été étudiée après l'administration d'un schéma de primovaccination plus rappel chez les nourrissons ou après l'administration de 2 doses chez l'enfant plus âgé.

Lors d'une étude clinique, il a été démontré que Synflorix pouvait être administré en dose de rappel durant la seconde année de vie chez les enfants ayant reçu un schéma de primovaccination en 3 doses de Prevenar 7-valent.

Cette étude a montré que la réponse immunitaire vis-à-vis des sept sérotypes communs était comparable à celle obtenue après une dose de rappel Prevenar 7-valent. Cependant, les enfants ayant reçu Prevenar 7-valent en primovaccination ne sont pas primovaccinés contre les sérotypes additionnels contenus dans Synflorix (1, 5, 7F). On ne peut donc pas conclure sur le niveau et la durée de protection contre les infections invasives à pneumocoques et les otites moyennes dues à ces 3 sérotypes chez les enfants de ce groupe d'âge ayant reçu une seule dose de Synflorix.

Données d'immunogénicité chez les nourrissons prématurés

L'immunogénicité de Synflorix après une primovaccination de 3 doses a été évaluée chez des grands prématurés (27 à 30 semaines d'âge gestationnel) (N = 42), chez des prématurés (31 à 36 semaines d'âge gestationnel) (N = 82) et chez des nourrissons nés à terme (> 36 semaines d'âge gestationnel) (N=132) à 2, 4, 6 mois. L'immunogénicité après une quatrième dose (dose de rappel) entre 15 et 18 mois a été évaluée chez 44 grands prématurés, 69 prématurés et 127 nourrissons nés à terme.

Un mois après la primovaccination (c'est-à-dire après la troisième dose), pour chaque sérotype vaccinal au moins 92,7% des sujets ont atteint des concentrations d'anticorps ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g} / \text{ml}$ et au moins 81,7% ont atteint des titres en OPA ≥ 8 à l'exception du sérotype 1 (au moins 58,8 % avec des titres en OPA ≥ 8). Des valeurs comparables de MGCs en anticorps et de MGTs en OPA ont été observées pour tous les nourrissons à l'exception d'un taux plus faible de MGCs en anticorps pour les sérotypes 4, 5, 9V et le sérotype 19A par réaction croisée chez les grands prématurés et pour le sérotype 9V chez les prématurés, et un taux plus faible de MGTs en OPA pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. La pertinence clinique de ces observations n'est pas établie.

Un mois après la dose de rappel, des augmentations de MGCs en anticorps ELISA et de MGTs en OPA ont été observées pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A par réaction croisée, témoignant d'une mémoire immunitaire. Des valeurs comparables de MGCs en anticorps et de MGTs en OPA ont été observées pour tous les nourrissons à l'exception d'un taux plus faible de MGT en OPA pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. Globalement, pour chaque sérotype vaccinal au moins 97,6% des sujets ont atteint des concentrations en anticorps ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ et au moins 91,9% atteignent des titres en OPA ≥ 8 .

Immunogénicité des populations particulières

Nourrissons séropositifs au VIH (VIH+/+) et nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (VIH+/-)

Lors d'une étude clinique conduite en Afrique du Sud, l'immunogénicité de Synflorix administré selon un schéma de primovaccination en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines), suivi d'une dose de rappel (à l'âge de 9 à 10 mois) a été évaluée chez 70 nourrissons séropositifs au VIH (VIH+/+), chez 91 nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (VIH+/-) et chez 93 nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séronégatives au VIH (VIH/-). Seuls les nourrissons VIH+/+ au stade 1 (asymptomatique) ou 2 (symptômes bénins) selon la classification de l'OMS devaient être recrutés.

Pour la majorité des sérotypes vaccinaux, des comparaisons de groupes n'ont montré aucune différence au niveau des réponses immunitaires après primovaccination entre les groupes VIH+/+ et VIH/-, ou entre les groupes VIH+/- et VIH/-, à l'exception d'une tendance vers un pourcentage plus faible de sujets atteignant des titres en OPA ≥ 8 et des MGTs en OPA plus faibles dans le groupe VIH +/+. La pertinence clinique de cette réponse plus faible en OPA après primovaccination n'est pas connue. Concernant le sérotype 19A par réaction croisée, les résultats n'ont suggéré aucune différence entre les groupes pour les MGCs en anticorps ELISA et MGTs en OPA.

La dose de rappel de Synflorix chez des nourrissons VIH+/+ et VIH+/- a induit des augmentations importantes des MGCs en anticorps ELISA et des MGTs en OPA, pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A, indiquant une réponse immunitaire de la primovaccination. Pour la majorité des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A, des comparaisons de groupe n'ont suggéré aucune différence après la dose de rappel entre les groupes VIH+/+ et VIH/-, ou entre les groupes VIH+/- et VIH/- concernant les MGCs en anticorps ELISA et les MGTs en OPA.

Les résultats pour la protéine D ont suggéré des réponses immunitaires comparables entre les groupes après primovaccination et après vaccination de rappel.

Dans chaque groupe, la persistance des réponses immunitaires a été observée à l'âge de 24-27 mois, c'est-à-dire jusqu'à 15 mois après la vaccination de rappel.

Enfants atteints de drépanocytose

Une étude clinique conduite au Burkina Faso a évalué l'immunogénicité de Synflorix administré à 146 enfants atteints de drépanocytose (maladie de l'hémoglobine SS, maladie de l'hémoglobine SC ou avec une bêta-thalassémie) comparée à celle de Synflorix administré à 143 enfants du même âge non atteints de drépanocytose. Parmi les enfants atteints de drépanocytose, 48 enfants < 6 mois ont reçu une primovaccination à l'âge de 8, 12 et 16 semaines, suivie par une dose de rappel à l'âge de 9-10 mois, 50 enfants âgés de 7-11 mois et 48 âgés de 12-23 mois ont débuté une vaccination de rattrapage selon leur âge. La réponse immunitaire à Synflorix pour chacun des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A, tout comme pour la protéine D, n'a pas semblé être influencée par la drépanocytose.

Enfants présentant un dysfonctionnement splénique

L'immunogénicité et la sécurité de Synflorix ont été évaluées chez un nombre limité de sujets, primo-vaccinés ou non, ayant une asplénie congénitale ou acquise, un dysfonctionnement splénique ou des déficits en complément : 6 sujets de 2 à 5 ans et 40 sujets de 6 à 17 ans (Synflorix est indiqué jusqu'à l'âge de 5 ans). Dans cette étude, Synflorix s'est montré immunogène et il n'a pas été observé de nouvelle alerte liée à la sécurité.

Immunogénicité de Synflorix contenant le conservateur 2-phénoxyéthanol (2-PE)

L'immunogénicité de Synflorix contenant le conservateur 2-PE (présenté en récipient 4 doses) a été évaluée chez des enfants en bonne santé vaccinés à l'âge de 6, 10 et 18 semaines et a été comparée à ceux recevant Synflorix sans ajout de conservateur (160 sujets inclus par groupe).

Les réponses immunitaires ont été comparées en testant une hypothèse de non-infériorité sur le ratio de MGC en anticorps (MGCs du groupe recevant Synflorix sans 2-PE sur les MGCs du groupe recevant Synflorix avec 2-PE) pour chacun des 10 sérotypes vaccinaux et pour le sérotype 19A par réaction croisée.

La non-infériorité a été démontrée car la borne supérieure de l'IC 95% en test bilatéral du ratio des MGC en anticorps était en dessous de 2 pour chacun des 10 sérotypes vaccinaux et pour le sérotype 19A. De plus, les MGTs en OPA étaient comparables entre les deux groupes.

Utilisation de Synflorix et du PCV 13-valent dans le cadre du schéma vaccinal d'un sujet

L'utilisation de Synflorix et du PCV13 dans le cadre du schéma vaccinal d'un sujet (interchangeabilité) a été évaluée dans une étude clinique réalisée au Mexique. Les nourrissons ont reçu 2 doses de PCV13 (86 sujets) ou 1 dose de PCV13 et 1 dose de Synflorix (89 sujets), suivies d'une dose de rappel de Synflorix à l'âge de 12-15 mois, et ont été comparés à des nourrissons ayant reçu un schéma vaccinal 2+1 par Synflorix.

Pour la plupart des 10 sérotypes courants, 1 mois après la primo-vaccination et après le rappel, les pourcentages observés de nourrissons atteignant des concentrations d'anticorps $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ et des titres OPA supérieurs aux seuils étaient élevés pour les nourrissons recevant à la fois Synflorix et le PCV13 : $\geq 97,7 \%$ pour 8 sérotypes sur 10 pour les concentrations d'anticorps $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ et $\geq 92,0 \%$ pour 7 sérotypes sur 10 pour les titres OPA supérieurs aux seuils. Pour le sérotype 19A à réaction croisée, ces pourcentages étaient d'au moins 86,5 % et 88,0 %, respectivement.

Aucun problème de sécurité n'a été identifié lorsque le vaccin PCV13 a été remplacé par Synflorix au moment de la primo-vaccination ou du rappel.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et/ou avec des doses répétées, avec un vaccin à 11-valent similaire à Synflorix, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Récipients 1 dose et 2 doses

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Récipient 4 doses

Chlorure de sodium

2-phénoxyéthanol

Eau pour préparations injectables

Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Récipient 1 dose et 2 doses

4 ans

Récipient 4 doses

3 ans

Après première ouverture d'un flacon multidose

Flacon 2 doses

Après première ouverture du flacon 2 doses, l'utilisation immédiate est recommandée. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 6 heures, il doit être jeté.

Flacon 4 doses

Après première ouverture du flacon 4 doses, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) au maximum 28 jours. Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 28 jours, il doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Flacon multidose

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.

Boîtes de 1, 10 et 50, avec ou sans aiguille(s).

Flacon

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 1 dose muni d'un bouchon (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 100.

Flacon multidose

1 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 2 doses muni d'un bouchon (caoutchouc butyle).
Boîte de 100.

2 ml de suspension en flacon (verre de type I) pour 4 doses muni d'un bouchon (caoutchouc butyle).
Boîtes de 10 et 100.

L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie ainsi que le bouchon du flacon sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

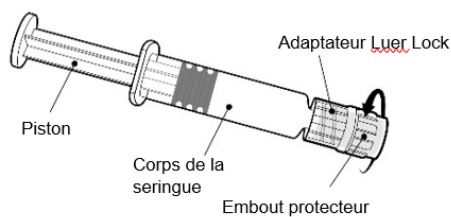
Seringue préremplie

Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé durant le stockage de la seringue préremplie. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu de la seringue préremplie doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

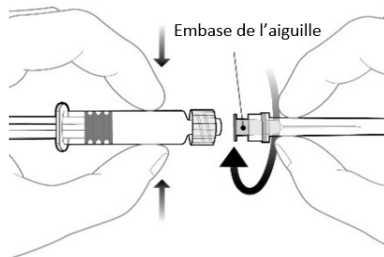
Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Flacon

Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé durant le stockage du flacon. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Flacon multidose

Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé durant le stockage du flacon. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Lors de l'utilisation du flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée avec une aiguille et une seringue stériles ; des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination du contenu.

Instructions d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Seringue préremplie

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

Flacon

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

Flacon multidose

Flacon 2 doses

EU/1/09/508/009

Flacon 4 doses

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 Mars 2009

Date de dernier renouvellement : 22 Novembre 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des substances d'origine biologique

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

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapore 637421
Singapour

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion du Risque (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
SERINGUE PREREMPLIE AVEC OU SANS AIGUILLE, BOITE DE 1, 10, 50**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose de 0,5 ml contient 1 microgramme de polyside des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F, et 3 microgrammes des sérotypes 4, 18C et 19F

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie
1 dose (0,5ml)

10 seringues préremplies
10 doses (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 1 aiguille
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies + 10 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 2 aiguilles
1 dose (0,5 ml)

50 seringues préremplies
50 doses (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation
Bien agiter avant emploi
Lire la notice avant utilisation

Voie intramusculaire

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/508/001 – boîte de 1 sans aiguille

EU/1/09/508/002 – boîte de 10 sans aiguille

EU/1/09/508/003 – boîte de 1 avec 1 aiguille

EU/1/09/508/004 – boîte de 10 avec 10 aiguilles

EU/1/09/508/005 – boîte de 1 avec 2 aiguilles

EU/1/09/508/010 – boîte de 50 sans aiguille

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synflorix suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON, BOITE DE 1, 10, 100**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension injectable
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose de 0,5 ml contient 1 microgramme de polyside des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F, et 3 microgrammes des sérotypes 4, 18C et 19F

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 flacon
1 dose (0,5ml)

10 flacons
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 flacons
100 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation
Bien agiter avant emploi

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/508/006 – boîte de 1

EU/1/09/508/007 – boîte de 10

EU/1/09/508/008 – boîte de 100

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synflorix suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON MULTIDOSE (2 DOSES), BOITE DE 100**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension injectable en récipient multidose (2 doses)
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose de 0,5 ml contient 1 microgramme de polyside des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F, et 3 microgrammes des sérotypes 4, 18C et 19F

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en récipient multidose (2 doses)

100 flacons MULTIDOSE (2 doses par flacon – 0,5 ml par dose)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intramusculaire
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation
Bien agiter avant emploi

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

Doit être utilisé dans les 6 heures après première ouverture du flacon.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/508/009

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE (2 DOSES)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synflorix suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 doses (0,5 ml/dose)

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON MULTIDOSE (4 DOSES), BOITE DE 10, 100**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Synflorix suspension injectable en récipient multidose (4 doses)
Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose de 0,5 ml contient 1 microgramme de polyside des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F, et 3 microgrammes des sérotypes 4, 18C et 19F

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium,
2-phénoxyéthanol
eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en récipient multidose (4 doses)

10 flacons MULTIDOSE (4 doses par flacon – 0,5 ml par dose)

100 flacons MULTIDOSE (4 doses par flacon – 0,5 ml par dose)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intramusculaire

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation

Bien agiter avant emploi

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

Après première utilisation, le produit doit être conservé au réfrigérateur au maximum 28 jours

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/508/012 – boîte de 10

EU/1/09/508/013 – boîte de 100

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE (4 DOSES)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Synflorix suspension injectable
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4 doses (0,5 ml/dose)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Synflorix, suspension injectable en seringue préremplie Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice . Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix
3. Comment est administré Synflorix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Synflorix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé

Synflorix est un vaccin pneumococcique conjugué. Votre médecin ou votre infirmière va injecter ce vaccin à votre enfant.

Il est utilisé pour aider à protéger votre enfant, âgé de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^{ème} anniversaire), contre :

une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut provoquer des maladies graves telles que : méningite, septicémie et bactériémie (bactérie dans le sang) ainsi qu'infection de l'oreille ou pneumonie.

Comment agit Synflorix

Le vaccin agit en aidant l'organisme à créer ses propres anticorps. Ces anticorps font partie du système immunitaire qui protégera votre enfant contre ces maladies.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix

Synflorix ne doit pas être administré

- si votre enfant est allergique aux substances actives, ou à l'un des autres composants de ce vaccin (listés en Rubrique 6).
Parmi les signes d'une réaction allergique figurent une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, une difficulté respiratoire et un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors la vaccination sera reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux. Une infection

bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Synflorix ne doit pas être administré à votre enfant s'il est concerné par l'une des situations décrites ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Synflorix ne soit administré à votre enfant.

Avertissements et précautions :

Avant l'administration de ce vaccin, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il a facilement des hématomes.

Chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Comme avec tous les vaccins, Synflorix peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.

Synflorix protège uniquement des infections causées par les bactéries contre lesquelles le vaccin a été développé.

Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal chez les enfants ayant un système immunitaire affaibli (par exemple lié à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un traitement immunosuppresseur).

En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection de Synflorix.

Enfant de plus de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de ce vaccin n'ont pas été établies pour les enfants de plus de 5 ans. Par conséquent, la vaccination par Synflorix n'est pas recommandée pour ces enfants.

Autres médicaments et Synflorix

Si votre enfant prend, a pris récemment ou pourrait prendre un autre médicament, , ou s'il a reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal si votre enfant prend des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire destiné à combattre les infections.

Synflorix peut être administré en même temps que les autres vaccins pédiatriques tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le vaccin oral à rotavirus ainsi que les vaccins conjugués méningococciques du groupe C et des groupes A, C, W-135, Y. Un site d'injection différent doit être utilisé pour chaque vaccin.

Votre médecin peut vous demander de donner à votre enfant un médicament qui diminue la fièvre (comme du paracétamol) avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, en particulier chez les enfants étant vaccinés en même temps par Synflorix et des vaccins coquelucheux à germes entiers. Il est également recommandé d'administrer un médicament qui réduit la fièvre chez les enfants présentant des troubles convulsifs ou des antécédents de convulsions fébriles. Cependant si votre enfant a reçu du paracétamol avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, les taux d'anticorps obtenus peuvent être légèrement diminués. L'impact de la diminution des taux d'anticorps sur la protection contre les maladies pneumococciques n'est pas connu.

Synflorix contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il peut être considéré comme sans sodium.

3. Comment est administré Synflorix

Comment est administré le vaccin

Synflorix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Combien d'injections sont administrées

Habituellement, votre enfant (âgé de 6 semaines à 6 mois) recevra un total de 4 injections selon les recommandations officielles. Un schéma alternatif peut être utilisé par votre médecin. Il est important de suivre les instructions données par le médecin ou l'infirmière afin de compléter la série d'injections.

- Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses à l'exception de la dernière injection (dose de rappel) qui sera administrée au moins 6 mois après la troisième injection.
- La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. La dernière injection (dose de rappel) peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.
- Vous serez informé de la date à laquelle votre enfant devra recevoir les prochaines injections.

Nourrissons prématurés (nés après 27 semaines et avant 37 semaines de grossesse) :

Votre enfant (âgé de 2 mois à 6 mois) recevra 3 injections avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Au moins six mois après la dernière injection, votre enfant recevra une injection supplémentaire (dose de rappel).

Les nourrissons âgés de 7 à 11 mois recevront 2 injections administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième injection (dose de rappel) sera administrée dans la seconde année de vie avec un intervalle d'au moins deux mois avec la précédente.

Les enfants âgés de 12 mois à 5 ans recevront 2 injections. Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses.

Populations particulières :

Les enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un risque plus élevé d'infections à pneumocoque (tels que ceux avec une infection au VIH, une drépanocytose ou un fonctionnement altéré ou anormal de la rate) peuvent recevoir Synflorix. Veuillez-vous adresser à votre médecin pour plus d'informations sur le nombre et le schéma des injections pour votre enfant.

Si votre enfant manque une injection

Si votre enfant manque une injection, il est important de prendre un autre rendez-vous. Vous pouvez parler à votre médecin des prochaines étapes afin que votre enfant soit protégé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Des réactions allergiques sévères peuvent survenir très rarement (jusqu'à une dose de vaccin sur 10 000). Elles peuvent être reconnaissables par :

- éruption cutanée importante et démangeaisons (urticaire)
- gonflement, parfois du visage et de la bouche (angioedème), provoquant une difficulté à respirer
- collapsus

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet du médecin. Si votre enfant présente un de ces symptômes après avoir quitté le cabinet du médecin, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Très fréquents (pouvant survenir pour plus d'une dose de vaccin sur 10) : douleur, rougeur et gonflement au site d'injection, température élevée à 38°C ou plus (fièvre), somnolence, irritabilité, perte d'appétit.

Fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10) : induration au site d'injection.

Peu fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 100) : démangeaisons, bleu, saignement ou nodule au site d'injection, nausées, diarrhée ou vomissements, cris inhabituels, arrêt temporaire de la respiration (apnée) si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou moins), maux de tête, éruption cutanée, gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente, urticaire.

Rares (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 1000) : convulsions avec ou sans fièvre, réactions allergiques telles que allergies cutanées, collapsus (apparition soudaine d'une faiblesse musculaire), période d'inconscience ou manque de vigilance, pâleur ou décoloration bleutée de la peau.

Très rares (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10000) : Maladie de Kawasaki (les signes principaux de la maladie sont par exemple : fièvre, éruption cutanée, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation et rougeur des muqueuses de la bouche et de la gorge).

L'incidence des effets indésirables peut être augmentée à la dose de rappel.

Chez les enfants de plus de 12 mois, l'incidence de la douleur au site d'injection peut être augmentée avec l'âge.

Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synflorix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synflorix

- Les substances actives sont :

Une dose de 0,5 ml contient :

Polyoside pneumococcique sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme

¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,5 milligramme Al³⁺ au total

² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée de l'*Haemophilus influenzae* non typable) 9-16 microgrammes

³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique 5-10 microgrammes

⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique 3-6 microgrammes

- Les autres composants sont : chlorure de sodium (voir rubrique 2 pour plus d'informations) et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Synflorix et contenu de l'emballage extérieur

- Suspension injectable en seringue préremplie.
- Synflorix est une suspension trouble blanche.
- Synflorix est disponible en seringue préremplie de 1 dose, sans aiguille ou avec aiguille(s) séparée(s), en boîtes de 1, 10 et 50.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Un fin dépôt blanc et un surnageant limpide incolore peuvent être observés durant la conservation de la seringue préremplie. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu de la seringue préremplie doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

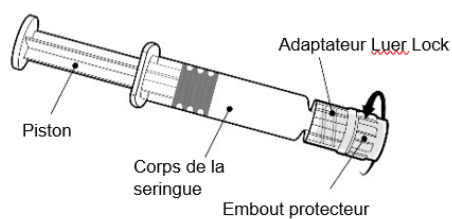
Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Si Synflorix est co-administré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

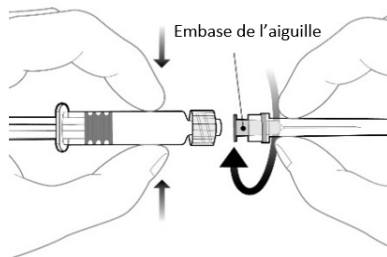
Synflorix ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.

Notice : information de l'utilisateur

Synflorix, suspension injectable

Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix
3. Comment est administré Synflorix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Synflorix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé

Synflorix est un vaccin pneumococcique conjugué. Votre médecin ou votre infirmière va injecter ce vaccin à votre enfant.

Il est utilisé pour aider à protéger votre enfant, âgé de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^{ème} anniversaire), contre :

une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut provoquer des maladies graves telles que : méningite, septicémie et bactériémie (bactérie dans le sang) ainsi qu'infection de l'oreille ou pneumonie.

Comment agit Synflorix

Le vaccin agit en aidant l'organisme à créer ses propres anticorps. Ces anticorps font partie du système immunitaire qui protégera votre enfant contre ces maladies.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix

Synflorix ne doit pas être administré

- si votre enfant est allergique aux substances actives, ou à l'un des autres composants de ce vaccin (listés en Rubrique 6).
Parmi les signes d'une réaction allergique figurent une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, une difficulté respiratoire et un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors la vaccination sera reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux. Une infection

bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Synflorix ne doit pas être administré à votre enfant s'il est concerné par l'une des situations décrites ci-dessus.

En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Synflorix ne soit administré à votre enfant.

Avertissements et précautions :

Avant l'administration de ce vaccin vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il a facilement des hématomes.

Chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Comme avec tous les vaccins, Synflorix peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.

Synflorix protège uniquement des infections causées par les bactéries contre lesquelles le vaccin a été développé.

Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal chez les enfants ayant un système immunitaire affaibli (par exemple lié à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un traitement immunosuppresseur).

En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection de Synflorix.

Enfant de plus de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de ce vaccin n'ont pas été établies pour les enfants de plus de 5 ans. Par conséquent la vaccination par Synflorix n'est pas recommandée pour ces enfants.

Autres médicaments et Synflorix

Si votre enfant prend, a pris récemment ou pourrait prendre un autre médicament, ou s'il a reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou de votre pharmacien. Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal si votre enfant prend des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire destiné à combattre les infections.

Synflorix peut être administré en même temps que les autres vaccins pédiatriques tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le vaccin oral à rotavirus ainsi que les vaccins conjugués méningococciques du groupe C et des groupes A, C, W-135, Y. Un site d'injection différent doit être utilisé pour chaque vaccin.

Votre médecin peut vous demander de donner à votre enfant un médicament qui diminue la fièvre (comme du paracétamol) avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, particulièrement chez les enfants étant vaccinés par Synflorix et des vaccins coquelucheux à germes entiers en même temps. Il est également recommandé d'administrer un médicament qui réduit la fièvre chez les enfants présentant des troubles de convulsions ou des antécédents de convulsions fébriles. Cependant si votre enfant a reçu du paracétamol avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, les taux d'anticorps obtenus peuvent être légèrement diminués. L'impact de la diminution des taux d'anticorps sur la protection contre les maladies pneumococciques n'est pas connu.

Synflorix contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il peut être considéré comme sans sodium.

3. Comment est administré Synflorix

Comment est administré le vaccin

Synflorix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Combien d'injections sont administrées

Habituellement, votre enfant (âgé de 6 semaines à 6 mois) recevra un total de 4 injections selon les recommandations officielles. Un schéma alternatif peut être utilisé par votre médecin. Il est important de suivre les instructions données par le médecin ou l'infirmière afin de compléter la série d'injections.

- Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses à l'exception de la dernière injection (dose de rappel) qui sera administrée au moins 6 mois après la troisième injection.
- La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. La dernière injection (dose de rappel) peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.
- Vous serez informé de la date à laquelle votre enfant devra recevoir les prochaines injections.

Nourrissons prématurés (nés après 27 semaines et avant 37 semaines de grossesse) :

Votre enfant (âgé de 2 mois à 6 mois) recevra 3 injections avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Au moins six mois après la dernière injection, votre enfant recevra une injection supplémentaire (dose de rappel).

Les nourrissons âgés de 7 à 11 mois recevront 2 injections administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième injection (dose de rappel) sera administrée dans la seconde année de vie avec un intervalle d'au moins deux mois avec la précédente.

Les enfants âgés de 12 mois à 5 ans recevront 2 injections. Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses.

Populations particulières :

Les enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un risque plus élevé d'infections à pneumocoque (tels que ceux avec une infection au VIH, une drépanocytose ou un fonctionnement altéré ou anormal de la rate) peuvent recevoir Synflorix. Veuillez-vous adresser à votre médecin pour plus d'informations sur le nombre et le schéma des injections pour votre enfant.

Si votre enfant manque une injection

Si votre enfant manque une injection, il est important de prendre un autre rendez-vous. Vous pouvez parler à votre médecin des prochaines étapes afin que votre enfant soit protégé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Des réactions allergiques sévères peuvent survenir très rarement (jusqu'à une dose de vaccin sur 10 000). Elles peuvent être reconnaissables par :

- éruption cutanée importante et démangeaisons (urticaire)
- gonflement, parfois du visage et de la bouche (angioedème), provoquant une difficulté à respirer
- collapsus

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet du médecin. Si votre enfant présente un de ces symptômes après avoir quitté le cabinet du médecin, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Très fréquents (pouvant survenir pour plus d'une dose de vaccin sur 10) :

- douleur, rougeur et gonflement au site d'injection
- température élevée à 38°C ou plus (fièvre)
- somnolence
- irritabilité
- perte d'appétit.

Fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10)

- induration au site d'injection.

Peu fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 100)

- démangeaisons, bleu, saignement ou nodule au site d'injection
- nausées, diarrhée ou vomissements
- cris inhabituels
- arrêt temporaire de la respiration (apnée) si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou moins).
- maux de tête
- éruption cutanée
- gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente
- urticaire.

Rares (pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 1000)

- convulsions avec ou sans fièvre
- réactions allergiques telles que allergies cutanées
- collapsus (apparition soudaine d'une faiblesse musculaire), période d'inconscience ou manque de vigilance, pâleur ou décoloration bleutée de la peau.

Très rares (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10000)

- Maladie de Kawasaki (les signes principaux de la maladie sont par exemple : fièvre, éruption cutanée, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation et rougeur des muqueuses de la bouche et de la gorge)

L'incidence des effets indésirables peut être augmentée à la dose de rappel.

Chez les enfants de plus de 12 mois, l'incidence de la douleur au site d'injection peut être augmentée avec l'âge.

Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synflorix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synflorix

- Les substances actives sont :
Une dose de 0,5 ml contient :

Polyoside pneumococcique sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme

¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium	0,5 milligramme Al ³⁺ au total
² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée de l' <i>Haemophilus influenzae</i> non typable)	9-16 microgrammes
³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique	5-10 microgrammes
⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique	3-6 microgrammes
- Les autres composants sont : chlorure de sodium (voir rubrique 2 pour plus d'information) et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Synflorix et contenu de l'emballage extérieur

- Suspension injectable

- Synflorix est une suspension trouble blanche.
- Synflorix est disponible en flacons d'1 dose en boîtes de 1, 10 ou 100.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Un fin dépôt blanc et un surnageant limpide incolore peuvent être observés durant la conservation du flacon. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Si Synflorix est co-administré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

Synflorix ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins. Si une dose de vaccin est transférée dans une seringue pour injection, l'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à une injection intramusculaire.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.

Notice : information de l'utilisateur

Synflorix, suspension injectable en récipient multidose (2 doses)

Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix
3. Comment est administré Synflorix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Synflorix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé

Synflorix est un vaccin pneumococcique conjugué. Votre médecin ou votre infirmière va injecter ce vaccin à votre enfant.

Il est utilisé pour aider à protéger votre enfant, âgé de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^{ème} anniversaire), contre :

une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut provoquer des maladies graves telles que : méningite, septicémie et bactériémie (bactérie dans le sang) ainsi qu'infection de l'oreille ou pneumonie.

Comment agit Synflorix

Le vaccin agit en aidant l'organisme à créer ses propres anticorps. Ces anticorps font partie du système immunitaire qui protégera votre enfant contre ces maladies.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix

Synflorix ne doit pas être administré

- si votre enfant est allergique aux substances actives, ou à l'un des autres composants de ce vaccin (listés en Rubrique 6).
Parmi les signes d'une réaction allergique figurent une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, une difficulté respiratoire et un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors la vaccination sera reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux. Une infection

bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Synflorix ne doit pas être administré à votre enfant s'il est concerné par l'une des situations décrites ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Synflorix ne soit administré à votre enfant.

Avertissements et précautions

Avant l'administration de ce vaccin vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il a facilement des hématomes.

Chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Comme avec tous les vaccins, Synflorix peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.

Synflorix protège uniquement des infections causées par les bactéries contre lesquelles le vaccin a été développé.

Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal chez les enfants ayant un système immunitaire affaibli (par exemple lié à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un traitement immunosuppresseur).

En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection de Synflorix.

Enfant de plus de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de ce vaccin n'ont pas été établis pour les enfants de plus de 5 ans. Par conséquent la vaccination par Synflorix n'est pas recommandée pour ces enfants.

Autres médicaments et Synflorix

Si votre enfant prend, a pris récemment ou pourrait prendre un autre médicament, ou s'il a reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal si votre enfant prend des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire destiné à combattre les infections.

Synflorix peut être administré en même temps que les autres vaccins pédiatriques tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le vaccin oral à rotavirus ainsi que les vaccins conjugués méningococciques du groupe C et des groupes A, C, W-135, Y. Un site d'injection différent doit être utilisé pour chaque vaccin.

Votre médecin peut vous demander de donner à votre enfant un médicament qui diminue la fièvre (comme du paracétamol) avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, particulièrement chez les enfants étant vaccinés par Synflorix et des vaccins coquelucheux à germes entiers en même temps. Il est également recommandé d'administrer un médicament qui réduit la fièvre chez les enfants présentant des troubles de convulsions ou des antécédents de convulsions fébriles. Cependant si votre enfant a reçu du paracétamol avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, les taux d'anticorps obtenus peuvent être légèrement diminués. L'impact de la diminution des taux d'anticorps sur la protection contre les maladies pneumococciques n'est pas connu.

Synflorix contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il peut être considéré comme sans sodium.

3. Comment est administré Synflorix

Comment est administré le vaccin

Synflorix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Combien d'injections sont administrées

Habituellement, votre enfant (âgé de 6 semaines à 6 mois) recevra un total de 4 injections selon les recommandations officielles. Un schéma alternatif peut être utilisé par votre médecin. Il est important de suivre les instructions données par le médecin ou l'infirmière afin de compléter la série d'injections.

- Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses à l'exception de la dernière injection (dose de rappel) qui sera administrée au moins 6 mois après la troisième injection.
- La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. La dernière injection (dose de rappel) peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.
- Vous serez informé de la date à laquelle votre enfant devra recevoir les prochaines injections.

Nourrissons prématurés (nés après 27 semaines et avant 37 semaines de grossesse) :

Votre enfant (âgé de 2 mois à 6 mois) recevra 3 injections avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Au moins six mois après la dernière injection, votre enfant recevra une injection supplémentaire (dose de rappel).

Les nourrissons âgés de 7 à 11 mois recevront 2 injections administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième injection (dose de rappel) sera administrée dans la seconde année de vie avec un intervalle d'au moins deux mois avec la précédente.

Les enfants âgés de 12 mois à 5 ans recevront 2 injections. Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses.

Populations particulières :

Les enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un risque plus élevé d'infections à pneumocoque (tels que ceux avec une infection au VIH, une drépanocytose ou un fonctionnement altéré ou anormal de la rate) peuvent recevoir Synflorix. Veuillez-vous adresser à votre médecin pour plus d'informations sur le nombre et le schéma des injections pour votre enfant.

Si votre enfant manque une injection

Si votre enfant manque une injection, il est important de prendre un autre rendez-vous. Vous pouvez parler à votre médecin des prochaines étapes afin que votre enfant soit protégé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Des réactions allergiques sévères peuvent survenir très rarement (jusqu'à une dose de vaccin pour 10 000). Elles peuvent être reconnaissables par :

- éruption cutanée importante et démangeaisons (urticaire)
- gonflement, parfois du visage et de la bouche (angioedème), provoquant une difficulté à respirer
- collapsus

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet du médecin. Si votre enfant présente un de ces symptômes après avoir quitté le cabinet du médecin, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Très fréquents (pouvant survenir pour plus d'une dose de vaccin sur 10) :

- douleur, rougeur et gonflement au site d'injection
- température élevée à 38°C ou plus (fièvre)
- somnolence
- irritabilité
- perte d'appétit.

Fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10)

- induration au site d'injection.

Peu fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 100)

- démangeaisons, bleu, saignement ou nodule au site d'injection
- nausées, diarrhée ou vomissements
- cris inhabituels
- arrêt temporaire de la respiration (apnée) si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou moins).
- maux de tête
- éruption cutanée
- gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente
- urticaire.

Rares (pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 1000)

- convulsions avec ou sans fièvre
- réactions allergiques telles que allergies cutanées
- collapsus (apparition soudaine d'une faiblesse musculaire), période d'inconscience ou manque de vigilance, pâleur ou décoloration bleutée de la peau.

Très rares (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10000)

- Maladie de Kawasaki (les signes principaux de la maladie sont par exemple : fièvre, éruption cutanée, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation et rougeur des muqueuses de la bouche et de la gorge)

L'incidence des effets indésirables peut être augmentée à la dose de rappel.

Chez les enfants de plus de 12 mois, l'incidence de la douleur au site d'injection peut être augmentée avec l'âge.

Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synflorix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synflorix

- Les substances actives sont :
Une dose de 0,5 ml contient :

Polyoside pneumococcique sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme

¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium	0,5 milligramme Al ³⁺ au total
² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée de l' <i>Haemophilus influenzae</i> non typable)	9-16 microgrammes
³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique	5-10 microgrammes
⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique	3-6 microgrammes
- Les autres composants sont : chlorure de sodium (voir rubrique 2 pour plus d'informations) et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Synflorix et contenu de l'emballage extérieur

- Suspension injectable en flacon multidose (2 doses)
- Synflorix est une suspension trouble blanche.

- Synflorix est disponible en flacons de 2 doses en boîte de 100.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Un fin dépôt blanc et un surnageant limpide incolore peuvent être observés durant la conservation du flacon. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Après première ouverture du flacon 2 doses, l'utilisation immédiate est recommandée. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 6 heures, il doit être éliminé.

Lors de l'utilisation du flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée avec une aiguille et une seringue stériles ; des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination du contenu.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Si Synflorix est co-administré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

Synflorix ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins. Si une dose de vaccin est transférée dans une seringue pour injection, l'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à une injection intramusculaire.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.

Notice : information de l'utilisateur

Synflorix, suspension injectable en récipient multidose (4 doses)

Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix
3. Comment est administré Synflorix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Synflorix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Synflorix et dans quel cas est-il utilisé

Synflorix est un vaccin pneumococcique conjugué. Votre médecin ou votre infirmière va injecter ce vaccin à votre enfant.

Il est utilisé pour aider à protéger votre enfant, âgé de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^{ème} anniversaire), contre :

une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut provoquer des maladies graves telles que : méningite, septicémie et bactériémie (bactérie dans le sang) ainsi qu'infection de l'oreille ou pneumonie.

Comment agit Synflorix

Le vaccin agit en aidant l'organisme à créer ses propres anticorps. Ces anticorps font partie du système immunitaire qui protégera votre enfant contre ces maladies.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de faire vacciner votre enfant avec Synflorix

Synflorix ne doit pas être administré

- si votre enfant est allergique aux substances actives, ou à l'un des autres composants de ce vaccin (listés en Rubrique 6).
Parmi les signes d'une réaction allergique figurent une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, une difficulté respiratoire et un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors la vaccination sera reportée jusqu'à ce que votre enfant se sente mieux. Une infection

bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Synflorix ne doit pas être administré à votre enfant s'il est concerné par l'une des situations décrites ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant que Synflorix ne soit administré à votre enfant.

Avertissements et précautions

Avant l'administration de ce vaccin vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- votre enfant a des problèmes hémorragiques ou s'il a facilement des hématomes.

Chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si votre enfant s'est évanoui lors d'une précédente injection.

Comme avec tous les vaccins, Synflorix peut ne pas protéger complètement tous les enfants vaccinés.

Synflorix protège uniquement des infections causées par les bactéries contre lesquelles le vaccin a été développé.

Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal chez les enfants ayant un système immunitaire affaibli (par exemple lié à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un traitement immunosuppresseur).

En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant l'injection de Synflorix.

Enfant de plus de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de ce vaccin n'ont pas été établies pour les enfants de plus de 5 ans. Par conséquent la vaccination par Synflorix n'est pas recommandée pour ces enfants.

Autres médicaments et Synflorix

Si votre enfant prend, a pris récemment ou pourrait prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou s'il a reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Synflorix peut ne pas avoir un effet optimal si votre enfant prend des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire destiné à combattre les infections.

Synflorix peut être administré en même temps que les autres vaccins pédiatriques tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le vaccin oral à rotavirus ainsi que les vaccins conjugués méningococciques du groupe C et des groupes A, C, W-135, Y. Un site d'injection différent doit être utilisé pour chaque vaccin.

Votre médecin peut vous demander de donner à votre enfant un médicament qui diminue la fièvre (comme du paracétamol) avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, particulièrement chez les enfants étant vaccinés par Synflorix et des vaccins coquelucheux à germes entiers en même temps. Il est également recommandé d'administrer un médicament qui réduit la fièvre chez les enfants présentant des troubles de convulsions ou des antécédents de convulsions fébriles. Cependant si votre enfant a reçu du paracétamol avant ou immédiatement après l'administration de Synflorix, les taux d'anticorps obtenus peuvent être légèrement diminués. L'impact de la diminution des taux d'anticorps sur la protection contre les maladies pneumococciques n'est pas connu.

Synflorix contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il peut être considéré comme sans sodium.

3. Comment est administré Synflorix

Comment est administré le vaccin

Synflorix est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou dans la partie supérieure du bras.

Combien d'injections sont administrées

Habituellement, votre enfant (âgé de 6 semaines à 6 mois) recevra un total de 4 injections selon les recommandations officielles. Un schéma alternatif peut être utilisé par votre médecin. Il est important de suivre les instructions données par le médecin ou l'infirmière afin de compléter la série d'injections.

- Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses à l'exception de la dernière injection (dose de rappel) qui sera administrée au moins 6 mois après la troisième injection.
- La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. La dernière injection (dose de rappel) peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.
- Vous serez informé de la date à laquelle votre enfant devra recevoir les prochaines injections.

Nourrissons prématurés (nés après 27 semaines et avant 37 semaines de grossesse) :

Votre enfant (âgé de 2 mois à 6 mois) recevra 3 injections avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Au moins six mois après la dernière injection, votre enfant recevra une injection supplémentaire (dose de rappel).

Les nourrissons âgés de 7 à 11 mois recevront 2 injections administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième injection (dose de rappel) sera administrée dans la seconde année de vie avec un intervalle d'au moins deux mois avec la précédente.

Les enfants âgés de 12 mois à 5 ans recevront 2 injections. Chaque injection sera administrée avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses.

Populations particulières :

Les enfants âgés de 6 mois à 5 ans présentant un risque plus élevé d'infections à pneumocoque (tels que ceux avec une infection au VIH, une drépanocytose ou un fonctionnement altéré ou anormal de la rate) peuvent recevoir Synflorix. Veuillez-vous adresser à votre médecin pour plus d'informations sur le nombre et le schéma des injections pour votre enfant.

Si votre enfant manque une injection

Si votre enfant manque une injection, il est important de prendre un autre rendez-vous. Vous pouvez parler à votre médecin des prochaines étapes afin que votre enfant soit protégé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Des réactions allergiques sévères peuvent survenir très rarement (jusqu'à une dose de vaccin sur 10 000). Elles peuvent être reconnaissables par :

- éruption cutanée importante et démangeaisons (urticaire)
- gonflement, parfois du visage et de la bouche (angioedème), provoquant une difficulté à respirer
- collapsus

Ces réactions surviennent habituellement avant de quitter le cabinet du médecin. Si votre enfant présente un de ces symptômes après avoir quitté le cabinet du médecin, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Très fréquents (pouvant survenir pour plus d'une dose de vaccin sur 10) :

- douleur, rougeur et gonflement au site d'injection
- température élevée à 38°C ou plus (fièvre)
- somnolence
- irritabilité
- perte d'appétit.

Fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10)

- induration au site d'injection.

Peu fréquents (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 100)

- démangeaisons, bleu, saignement ou nodule au site d'injection
- nausées, diarrhée ou vomissements
- cris inhabituels
- arrêt temporaire de la respiration (apnée) si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou moins).
- maux de tête
- éruption cutanée
- gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente
- urticaire.

Rares (pouvant survenir pour moins d'1 dose de vaccin sur 1000)

- convulsions avec ou sans fièvre
- réactions allergiques telles que allergies cutanées
- collapsus (apparition soudaine d'une faiblesse musculaire), période d'inconscience ou manque de vigilance, pâleur ou décoloration bleutée de la peau.

Très rares (pouvant survenir pour moins d'une dose de vaccin sur 10000)

- Maladie de Kawasaki (les signes principaux de la maladie sont par exemple : fièvre, éruption cutanée, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation et rougeur des muqueuses de la bouche et de la gorge)

L'incidence des effets indésirables peut être augmentée à la dose de rappel.

Chez les enfants de plus de 12 mois, l'incidence de la douleur au site d'injection peut être augmentée avec l'âge.

Chez les nourrissons nés grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins), des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Synflorix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Synflorix

- Les substances actives sont :
Une dose de 0,5 ml contient :

Polyoside pneumococcique sérotype 1 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 4 ^{1,2}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 5 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 6B ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 7F ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 9V ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 14 ^{1,2}	1 microgramme
Polyoside pneumococcique sérotype 18C ^{1,3}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 19F ^{1,4}	3 microgrammes
Polyoside pneumococcique sérotype 23F ^{1,2}	1 microgramme

¹ adsorbé sur phosphate d'aluminium	0,5 milligramme Al ³⁺ au total
² conjugué à la protéine vectrice D (dérivée de l' <i>Haemophilus influenzae</i> non typable)	9-16 microgrammes
³ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique	5-10 microgrammes
⁴ conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique	3-6 microgrammes
- Les autres composants sont : chlorure de sodium (voir rubrique 2 pour plus d'informations), 2-phénoxyéthanol et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Synflorix et contenu de l'emballage extérieur

- Suspension injectable en flacon multidose (4 doses)

- Synflorix est une suspension trouble blanche.
- Synflorix est disponible en flacons de 4 doses en boîte de 10 ou 100.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Un fin dépôt blanc et un surnageant limpide incolore peuvent être observés durant la conservation du flacon. Ceci ne constitue pas un signe de détérioration.

Le contenu du flacon doit être inspecté visuellement, avant et après agitation, pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal avant administration. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Le vaccin doit être bien agité avant utilisation.

Après première ouverture du flacon 4 doses, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) au maximum 28 jours. Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 28 jours, il doit être éliminé.

Lors de l'utilisation du flacon multidose, chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée avec une aiguille et une seringue stériles; des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination du contenu.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intravasculaire.

Si Synflorix est co-administré avec d'autres vaccins, différents sites d'injection doivent être utilisés.

Synflorix ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins. Si une dose de vaccin est transférée dans une seringue pour injection, l'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à une injection intramusculaire.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la législation en vigueur.