

Version: 1

Panel for GMD2 Process

Item Number:

Manufacturing Site:
GSK-BEL-Wavre-BEWAV

Market or Pack Owner:

Market Trade Name:
Synflorix

No. of Colours: 5
(does NOT include varnish, if applicable)

Colour Format:
Process & Spot

List Colours:
(Include sample in fields provided below, e.g. spot / spot CMYK equivalent)

K	376	319	021
---	-----	-----	-----

ATT black / Matt V. Varnish

Technical Reference No(s):
BIO_DRW184
(do NOT include the technical reference doc(s) version note!)

Point of Sale Code No.:
No

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline group of companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printings:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 5 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 3). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 5 or higher. "Apply Overprint Preview" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar
If a status identification bar code DOES NOT appear on this document, THIS document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 17/1/2014



Rx Prescription only medicine

Synflorix™
Suspension for injection
Pneumococcal polysaccharide and Non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) protein D conjugate vaccine, adsorbed

1 dose (0.5 ml)
1 pre-filled syringe + 1 needle
I.M.

4202/AN/133 AZ

Each 0.5 ml dose contains 1 microgram of polysaccharide for serotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F, and 3 micrograms of serotypes 4, 18C and 19F.
Mỗi liều 0,5 ml chứa 1 microgram polysaccharide của các týp huyết thanh 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 và 23F và 3 microgram của các týp huyết thanh 4, 18C và 19F.

Nhà sản xuất:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bf

Nhà đóng gói:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a
Parc de la Noire Epine, Rue Flemming 20, Warve, B-1300, Bf

Rx Thuốc bán theo đơn

Synflorix™
Hỗn dịch tiêm
Vắc-xin polysaccharide phức cấu liên hợp với protein D của *Haemophilus influenzae* không định týp (NTHi), hấp phụ

Số lô/NSX/HĐ: []

1 liều 0,5 ml
Hộp 1 bơm tiêm đóng sẵn + 1 kim tiêm
Tiêm bắp
SDK:

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Chỉ định, chống chỉ định, đường dùng, liều dùng và các thông tin khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Bảo quản ở nhiệt độ: 2°C - 8°C
Không để đóng đá, tránh ánh sáng.
Lắc trước khi sử dụng

PHARMA CODE N° 88



If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel for GMD2 Process		No. of Colours: 2 <small>(does NOT include varnish, if applicable)</small>		Colour Format: Process & Spot	
Item Number:	List Colours: <small>(include sample in fields provided; e.g. spot / spot-CMYK equivalent)</small>	K	White	ATT black	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAV					
Market or Pack Owner:	Technical Reference No(s): BIO_DRW10 <small>(do NOT include the technical reference doc(s) version no(s).)</small>				RSC A/W Version: 1
Market Trade Name: Synflorix	Point of Sale Code No.: No				

Synflorix™ 0.5 ml
 Polysorbate 80 polyoxylated and
 other lipophilic excipients
 (SOLUBLE IN water)
 Polysorbate 80 conjugate vaccine
 adjuvant/ vaccine adjuvant
 (SOLUBLE IN water)
 (M) Tên thuốc
 Synflorix 0.5 ml
 Do not freeze/ không để đông đá
 GSK Biologicals SA
 (Summit) SA

Rx Thuốc bán theo đơn

1. TÊN SẢN PHẨM:

Synflorix™

Vắc xin polysaccharide phế cầu liên hợp với protein D của *Haemophilus influenzae* không định tuýp (NTHi), hấp phụ

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Một liều (0,5ml) chứa 1 microgram polysaccharide của các tuýp huyết thanh 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} và 23F^{1,2} và 3 microgram của các tuýp huyết thanh 4^{1,2}, 18C^{1,3} và 19F^{1,4}:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1 Hấp phụ với nhôm phosphate | 0,5 milligram Al ³⁺ |
| 2 Cộng hợp với protein tải là protein D (chiết xuất từ <i>Haemophilus influenzae</i> không định tuýp) | ~13 microgram |
| 3 Cộng hợp với protein tải là giải độc tố uốn ván | ~8 microgram |
| 4 Cộng hợp với protein tải là giải độc tố bạch hầu | ~5 microgram |

3. DẠNG BÀO CHẾ

Hỗn dịch để tiêm.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động cho trẻ em và trẻ nhỏ từ 6 tuần tuổi đến 5 tuổi ngừa các bệnh gây ra bởi Phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*) tuýp huyết thanh 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F và 23F (như hội chứng nhiễm trùng, viêm màng não, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và viêm tai giữa cấp tính) và ngừa viêm tai giữa cấp tính gây ra bởi *Haemophilus influenzae* không định tuýp.

4.2 Liều lượng và cách dùng

Trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tháng tuổi:

Liệu trình 3 liều cơ bản

Liệu trình tiêm chủng được khuyến cáo để đảm bảo khả năng bảo vệ tối ưu bao gồm bốn liều tiêm, mỗi liều 0,5 ml. Liệu trình tiêm chủng cơ bản đối với trẻ nhỏ bao gồm ba liều tiêm với liều đầu tiên thường được tiêm vào lúc 2 tháng tuổi và khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất là 1 tháng. Liều đầu tiên có thể được tiêm sớm nhất vào lúc 6 tuần tuổi. Liều nhắc lại được chỉ định ít nhất 6 tháng sau mũi tiêm cơ bản cuối cùng (xem phần Dược lực học).

Liệu trình 2 liều cơ bản

Sử dụng để thay thế khi *Synflorix*TM được triển khai như một phần trong chương trình tiêm chủng thường xuyên cho trẻ em, một liệu trình gồm ba liều tiêm, mỗi liều 0,5 ml. Liều đầu tiên có thể được tiêm vào lúc 2 tháng tuổi và liều thứ hai được tiêm sau đó 2 tháng. Liều đầu tiên có thể được tiêm sớm nhất vào lúc 6 tuần tuổi. Liều nhắc lại được chỉ định ít nhất 6 tháng sau mũi tiêm cơ bản cuối cùng (xem phần Dược lực học).

Trẻ sinh non sau ít nhất tuần thứ 27 của thai kỳ

Liệu trình tiêm chủng được khuyến cáo bao gồm bốn liều tiêm, mỗi liều 0,5 ml. Liệu trình tiêm chủng cơ bản đối với trẻ nhỏ bao gồm ba liều tiêm với liều đầu tiên thường được tiêm vào lúc 2 tháng tuổi và với khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất là 1 tháng. Liều nhắc lại được chỉ định ít nhất 6 tháng sau mũi tiêm cơ bản cuối cùng (xem phần Dược lực học).

Trẻ lớn chưa từng được tiêm phòng vắc xin trước đó:

- **Trẻ từ 7-11 tháng tuổi:** Liệu trình tiêm chủng bao gồm 2 liều tiêm 0,5 ml với khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất là 1 tháng. Liều thứ ba được chỉ định vào năm tuổi thứ hai với khoảng cách ít nhất là 2 tháng.
- **Trẻ từ 12-23 tháng tuổi:** Liệu trình tiêm chủng bao gồm 2 liều tiêm 0,5 ml với khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất là 2 tháng. Chưa cần thiết phải tiêm mũi nhắc lại sau liệu trình tiêm chủng này.
- **Trẻ từ 24 tháng- 5 tuổi:** Liệu trình tiêm chủng bao gồm 2 liều tiêm 0,5 ml với khoảng cách giữa các mũi tiêm ít nhất là 2 tháng.

Các khuyến cáo chính thức cần được cân nhắc khi tiến hành tiêm phòng với *Synflorix*TM

Cần khuyến cáo các đối tượng tiêm liều *Synflorix*TM đầu tiên phải hoàn tất toàn bộ liệu trình tiêm chủng với *Synflorix*TM

Vắc xin được tiêm bắp. Vị trí tiêm thích hợp là mặt trước bên của đùi ở trẻ nhỏ và cơ delta cánh tay ở trẻ lớn.

4.3 Chống chỉ định

*Synflorix*TM không được tiêm cho các đối tượng quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong vắc xin (xem phần Thành phần định tính và định lượng và Danh sách các tá dược).

4.4 Cảnh báo và thận trọng

Thực hiện tiêm chủng theo thực hành lâm sàng tốt bằng cách kiểm tra tiền sử về sức khỏe (đặc biệt chú ý đến các lần tiêm chủng trước đó và khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn) và thăm khám lâm sàng.

Cũng như các vắc xin dạng tiêm khác, nên có sẵn các các phương tiện theo dõi và điều trị y tế thích hợp để phòng ngừa trường hợp phản vệ xuất hiện sau tiêm chủng, mặc dù hiếm gặp.

Cũng như các vắc xin khác, nên trì hoãn tiêm vắc xin *Synflorix*TM ở những người đang sốt cao cấp tính. Tuy nhiên, khi có biểu hiện nhiễm khuẩn nhẹ như cảm cúm thì không cần phải trì hoãn tiêm chủng.

Không được tiêm **Synflorix™** theo đường tĩnh mạch hoặc đường trong da trong bất kỳ hoàn cảnh nào. Chưa có dữ liệu nghiên cứu đối với đường tiêm dưới da của vắc xin **Synflorix™**.

Có thể xuất hiện hiện tượng choáng ngất sau hoặc thậm chí trước khi tiêm do phản ứng tâm lý đối với mũi tiêm. Điều quan trọng trong khi tiêm là nên chọn địa điểm thích hợp để tránh xảy ra thương tích do choáng ngất.

Cũng như các vắc xin tiêm bắp khác, nên thận trọng khi sử dụng **Synflorix™** tiêm cho những người giảm tiêu cầu hoặc có bất kỳ một rối loạn đông máu nào do hiện tượng chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp ở những đối tượng này.

Synflorix™ sẽ không thể ngăn ngừa được tất cả các tuýp huyết thanh khác ngoài các tuýp đã có trong thành phần vắc xin. Tuy có được đáp ứng kháng thể đối với giải độc tố bạch hầu, giải độc tố uốn ván và protein D (protein D có tính tương đồng cao ở tất cả các chủng *Haemophilus influenza* kể cả các chủng không định tuýp), tiêm phòng **Synflorix™** không thể thay thế được liệu trình tiêm chủng thường qui với các vắc xin bạch hầu, uốn ván và *Haemophilus influenza* tuýp b. Khuyến cáo chính thức với các vắc xin bạch hầu, uốn ván và *Haemophilus influenza* tuýp b vẫn cần được tuân thủ.

Giống với hầu hết các loại vắc xin, không phải toàn bộ các đối tượng được tiêm chủng đều có được đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Hiện chưa có các dữ liệu về tính an toàn và tính sinh miễn dịch trên trẻ có nguy cơ nhiễm phế cầu cao (bệnh hồng cầu hình liềm, rối loạn chức năng lách di truyền hoặc mắc phải, nhiễm HIV, bệnh lý ác tính, hội chứng thận hư).

Trẻ suy giảm khả năng đáp ứng miễn dịch do sử dụng liệu trình điều trị thuốc ức chế miễn dịch, bệnh di truyền, nhiễm HIV hoặc các nguyên nhân khác có thể giảm mức độ đáp ứng kháng thể đối với miễn dịch chủ động.

Đối với các trẻ có nguy cơ cao mắc các bệnh do phế cầu (như trẻ mắc bệnh hồng cầu hình liềm, suy lách, nhiễm HIV, mắc bệnh mạn tính hoặc suy giảm miễn dịch),

- Liệu trình tiêm phòng **Synflorix™** ở lứa tuổi thích hợp cần được tiến hành khi trẻ nhỏ dưới 2 tuổi (xem phần Liều lượng và cách dùng)
- Vắc xin polysaccharide có 23 tuýp phế cầu cần được chỉ định khi trẻ ≥ 2 tuổi.

Chỉ định thuốc hạ sốt dự phòng trước hoặc ngay sau khi tiêm vắc xin có thể làm giảm tần suất gặp và mức độ của phản ứng sốt sau tiêm phòng. Tuy nhiên, các dữ liệu đã cho thấy việc sử dụng paracetamol để dự phòng có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin phế cầu. Các chứng cứ lâm sàng của nhận định này hiện chưa rõ ràng.

Cần chú ý đến nguy cơ ngừng thở tiềm tàng và cần phải theo dõi hô hấp trong vòng 48-72 giờ sau khi chỉ định liệu trình tiêm phòng cơ bản cho các trẻ đẻ rất non tháng (sinh ≤ 28 tuần của thai kỳ) và đặc biệt đối với các trẻ có tiền sử chưa trưởng thành về hô hấp trước đó. Do lợi ích của tiêm phòng đạt được cao ở các nhóm trẻ này, việc tiêm phòng không nên ngừng hoặc bị trì hoãn.

4.5 Tương tác thuốc

*Synflorix*TM có thể tiêm đồng thời với bất kỳ vắc xin đơn giá hoặc kết hợp nào sau đây [bao gồm DTPa-HBV-IPV/Hib và DTPw-HBV/Hib]: vắc xin bạch hầu-uốn ván-ho gà vô bào (DTPa), vắc xin viêm gan B (HBV), vắc xin bại liệt bất hoạt (IPV), vắc xin *Haemophilus influenzae* tuýp b (Hib), vắc xin bạch hầu-uốn ván-ho gà toàn tế bào (DTPw), vắc xin sởi-quai bị-rubella (MMR), vắc xin thủy đậu, vắc xin não mô cầu nhóm huyết thanh C cộng hợp (cộng hợp CRM₁₉₇ và TT), vắc xin bại liệt uống (OPV) và vắc xin rotavirus. Các vắc xin dạng tiêm khác nhau cần được tiêm vào các vị trí khác nhau.

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy đáp ứng miễn dịch và tính an toàn đối với tiêm phòng đồng thời vắc xin không bị ảnh hưởng trừ đáp ứng đối với vi rút bại liệt tuýp 2 bất hoạt do kết quả không ổn định qua các nghiên cứu khác nhau (tỷ lệ có huyết thanh bảo vệ dao động từ 78% đến 100%). Các chứng cứ lâm sàng của nhận định này hiện còn chưa rõ ràng. Không thấy tác động bất lợi nào đối với vắc xin não mô cầu cộng hợp cho dù bản chất của protein tải là gì (CRM₁₉₇ hay TT). Đáp ứng kháng thể tăng mạnh thấy được đối với cộng hợp Hib-TT, kháng nguyên bạch hầu và uốn ván.

Giống với các vắc xin khác, có thể dự tính đáp ứng miễn dịch sẽ không đạt được tối ưu ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.

4.6 Thai kỳ và cho con bú

Do *Synflorix*TM không được chỉ định sử dụng cho người lớn, nên hiện chưa có các số liệu nghiên cứu thích hợp sử dụng cho người trong thời kỳ có thai và cho con bú và các nghiên cứu thích hợp về sinh sản ở động vật.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không áp dụng.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Thử nghiệm lâm sàng đã tiêm phòng gần 12.800 liều *Synflorix*TM cho khoảng 4.500 trẻ khỏe mạnh và 137 trẻ non tháng dưới dạng một liệu trình tiêm phòng cơ bản. Thêm vào đó, gần 3.800 trẻ và 116 trẻ non tháng đã nhận liều tiêm *Synflorix*TM nhắc lại khi được hai tuổi. Tính an toàn cũng được đánh giá trên gần 200 trẻ từ 2 đến 5 tuổi. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, *Synflorix*TM được chỉ định đồng thời với các vắc xin khác mà trẻ phải tiêm phòng.

Không gia tăng đối với tần suất gặp và mức độ trầm trọng của các phản ứng không mong muốn ở các mũi tiêm sau trong các liệu trình tiêm chủng cơ bản.

Phản ứng tại chỗ tiêm được báo cáo tăng cao ở trẻ >12 tháng tuổi so với tỷ lệ thấy được ở trẻ nhỏ trong liệu trình tiêm phòng cơ bản với *Synflorix*TM.

Mức độ phản ứng cao hơn ở các trẻ khi được tiêm đồng thời với vắc xin ho gà toàn tế bào.

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được quan sát thấy sau liệu trình tiêm chủng cơ bản là đỏ tại chỗ tiêm và kích thích với tỷ lệ lần lượt là 38,3% và 52,3% trên tất cả các mũi

tiêm. Sau khi tiêm các mũi nhắc lại, các phản ứng này lần lượt là 52,6% và 55,4%. Phần lớn các tác dụng không mong muốn xảy ra ở mức độ nhẹ đến trung bình và không kéo dài.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo (đối với tất cả các nhóm tuổi) được liệt kê theo tần suất dưới đây:

Rất thường gặp	($\geq 1/10$)
Thường gặp	($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
Không thường gặp	($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
Hiếm gặp	($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Hiếm gặp: Các phản ứng dị ứng (như viêm da dị ứng, viêm da không điển hình, chàm)

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất thường gặp: chán ăn

Rối loạn tâm thần:

Rất thường gặp: Kích thích

Không thường gặp: quấy khóc bất thường

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất thường gặp: chóng mặt

Hiếm gặp: co giật do sốt và không do sốt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Không thường gặp: ngừng thở (xem phần “Cảnh báo và thận trọng” đối với ngừng thở ở trẻ rất non tháng (≤ 28 tuần của thai kỳ))

Rối loạn dạ dày ruột:

Không thường gặp: tiêu chảy, nôn

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: phát ban, mày đay

Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm:

Rất thường gặp: đau, đỏ, sưng tại chỗ tiêm, sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ khi đo nhiệt độ hậu môn (trẻ < 2 tuổi)

Thường gặp: chai cứng tại chỗ tiêm, sốt $> 39^{\circ}\text{C}$ khi đo nhiệt độ hậu môn (trẻ < 2 tuổi), sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ khi đo nhiệt độ hậu môn (trẻ 2 đến 5 tuổi)

Không thường gặp: u máu tại chỗ tiêm, chảy máu và nốt sưng nhỏ, sốt $> 40^{\circ}\text{C}$ khi đo nhiệt độ hậu môn* (trẻ < 2 tuổi), sốt $> 39^{\circ}\text{C}$ khi đo nhiệt độ hậu môn (trẻ 2 đến 5 tuổi)

*Được báo cáo sau mũi tiêm nhắc lại của liệu trình tiêm chủng cơ bản

Các dữ liệu sau khi lưu hành sản phẩm

Rối loạn hệ thần kinh:

Hiếm gặp: giảm trương lực-giảm đáp ứng

Thông báo cho bác sỹ các tác dụng mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

4.9 Quá liều

Hiện chưa có đầy đủ số liệu.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

5.1 Dược lực học

Nhóm dược trị liệu: vắc xin phế cầu, mã ATC: J07AL52

1. Hiệu quả phòng ngừa các bệnh lý phế cầu xâm nhập (IPD) (bao gồm hội chứng nhiễm trùng, viêm màng não, viêm phổi vi khuẩn và nhiễm khuẩn huyết)

Theo như khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đánh giá hiệu quả tiềm tàng phòng ngừa IPD dựa trên so sánh đáp ứng miễn dịch của bảy tuýp huyết thanh giữa *Synflorix*TM và vắc xin cộng hợp phế cầu khác mà hiệu quả phòng ngừa đã được đánh giá trước đó (như vắc xin 7 giá PrevenarTM). Đáp ứng miễn dịch đối với ba tuýp huyết thanh có mặt thêm trong *Synflorix*TM cũng đã được xác định.

Trong thử nghiệm so sánh trực tiếp với vắc xin 7 giá PrevenarTM, mức đáp ứng miễn dịch được xác định bằng ELISA của *Synflorix*TM không kém hơn trên toàn bộ các tuýp huyết thanh, ngoại trừ 6B và 23F. Đối với tuýp huyết thanh 6B và 23F, sau mũi tiêm thứ ba một tháng, 65,9% và 81,4% trẻ tiêm vắc xin *Synflorix*TM vào tháng thứ 2, 3 và 4 đạt được mức kháng thể ngưỡng (20 $\mu\text{g/ml}$) trong khi 79,0% và 94,1% trẻ có được đáp ứng này sau khi tiêm 3 liều vắc xin 7 giá PrevenarTM. Các chứng cứ lâm sàng của sự khác biệt này hiện chưa rõ ràng.

Tỷ lệ phần trăm trẻ được tiêm vắc xin đạt được mức kháng thể ngưỡng đối với ba tuýp huyết thanh có mặt thêm trong vắc xin *Synflorix*TM (1, 5 và 7F) lần lượt là 97,3%, 99,0%, 99,5% và gần như có hiệu quả tương đương với đáp ứng có được của vắc xin 7 giá PrevenarTM phòng ngừa 7 tuýp huyết thanh phổ biến nhất (95,8%).

Trong một nghiên cứu tương tự, *Synflorix*TM đã tạo ra các kháng thể hiệu quả ở toàn bộ các tuýp huyết thanh có trong vắc xin. Với mỗi tuýp trong bảy tuýp huyết thanh phổ biến nhất, sau mũi tiêm thứ ba một tháng, 87,7% đến 100% người tiêm *Synflorix*TM và 92,1% đến 100% người tiêm vắc xin 7 giá PrevenarTM cho hiệu giá OPA (thử nghiệm thực bào opsonin - opsonophagocytic assay) ≥ 8 .

Đối với các tuýp huyết thanh 1, 5 và 7F, tỷ lệ phần trăm người tiêm vắc xin *Synflorix*TM đạt được hiệu giá OPA ≥ 8 lần lượt là 65,7%, 90,9% và 99,6% sau liệu trình tiêm phòng cơ bản và 91,0%, 96,3% và 100% sau mũi tiêm nhắc lại.

Tiêm phòng mũi thứ tư (mũi nhắc lại) vào năm tuổi thứ hai đã tạo ra được đáp ứng kháng thể tăng cường khi xác định bằng ELISA và hiệu giá OPA đối với 10 tuýp huyết thanh có trong vắc xin, điều này cho thấy trí nhớ miễn dịch đã được hình thành sau liệu trình tiêm phòng 3 liều cơ bản.

Đã chứng minh được *Synflorix* tạo đáp ứng miễn dịch đối với các tuýp huyết thanh có liên quan đến vaccine là 6A và 19A. Nồng độ kháng thể trung bình nhân một tháng sau khi tiêm liều nhắc lại tăng lên 5,5 đối với tuýp huyết thanh 6A và tăng lên 6,1 lần đối với tuýp 19A so với hiệu giá kháng thể trước khi tiêm nhắc lại. Khi đo nồng độ kháng thể trung bình nhân bằng OPA thì tỷ lệ này là 6,7 lần đối với tuýp huyết thanh 6A và 6,1 lần đối với tuýp 19A.

2. Hiệu quả phòng ngừa viêm tai giữa cấp tính (AOM)

Trong một thử nghiệm lớn ngẫu nhiên mù đôi đánh giá hiệu quả phòng ngừa viêm tai giữa do phế cầu (POET) được tiến hành tại Cộng hòa Séc và Slovakia, 4.968 trẻ được tiêm vắc xin nghiên cứu 11 giá (11 Pn-PD) có chứa 10 tuýp huyết thanh của *Synflorix*TM (trong đó có tuýp huyết thanh 3 chưa chứng minh được hiệu quả) hoặc một vắc xin đối chứng (vắc xin viêm gan A) theo lịch tiêm phòng 3, 4, 5 và 12-15 tháng.

Hiệu quả của vắc xin 11 Pn-PD ngừa mắc AOM lần đầu tiên gây ra bởi các tuýp huyết thanh có trong thành phần của vắc xin là 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Hiệu quả đặc hiệu ngừa mắc AOM lần đầu tiên theo tuýp huyết thanh đối với tuýp huyết thanh 6B (86,5%, 95% CI: 54,9;96,0), tuýp 14 (94,8%, 95% CI:61,0; 99,3), tuýp 19F (43,3%, 95% CI:6,3;65,4) và tuýp 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Đối với các tuýp huyết thanh khác có trong vắc xin, số lượng các ca bệnh AOM còn ít do vậy chưa cho phép đưa ra bất kỳ một kết luận nào về hiệu quả. Hiệu quả ngừa bất kỳ giai đoạn mắc AOM nào do bất kỳ tuýp huyết thanh phế cầu nào gây ra là 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). Nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ mắc mới AOM không tăng đối với các căn nguyên các vi khuẩn khác hoặc các tuýp huyết thanh khác không có trong thành phần của vắc xin. Hiệu quả dự tính của vắc xin ngừa bất cứ giai đoạn viêm tai giữa nào không xét đến căn nguyên là 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3). Dựa trên sự bắc cầu miễn dịch về đáp ứng vắc xin có hiệu quả (OPA) của *Synflorix*TM với thành phần 11 giá được sử dụng

trong thử nghiệm POET có thể dự tính *Synflorix*TM sẽ có được hiệu quả bảo vệ tương đương trong phòng ngừa AOM do phế cầu.

3. Các dữ liệu bổ xung về tính sinh miễn dịch

Liệu trình tiêm 3 liều cơ bản

Trong tổng số tám nghiên cứu được tiến hành tại một số nước châu Âu, Chi lê và Philippines nhằm đánh giá tính sinh miễn dịch của *Synflorix*TM với liệu trình tiêm 3 liều cơ bản (N=3.089), theo các lịch tiêm vắc xin khác nhau (6-10-14 tuần, 2-3-4, 3-4-5 hoặc 2-4-6 tháng tuổi). Mũi tiêm thứ tư (liều nhắc lại) cũng đã được tiêm cho 1.976 đối tượng trong sáu nghiên cứu lâm sàng.

Trong nghiên cứu lâm sàng khi trẻ được tiêm vắc xin vào 6, 10, 14 tuần tuổi, tỷ lệ phần trăm đối tượng được tiêm vắc xin *Synflorix*TM có nồng độ kháng thể $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ và có hiệu giá OPA ≥ 8 tương đương với tỷ lệ phần trăm các đối tượng được tiêm vắc xin PrevenarTM chứa bảy tuýp huyết thanh thường gặp. Sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm thấy được ở các đối tượng có hiệu giá OPA ≥ 8 là thấp dưới 5% đối với tất cả các tuýp huyết thanh ngoại trừ tuýp 19F (tỷ lệ phần trăm cao hơn ở nhóm tiêm *Synflorix*TM).

Trong một nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy vắc xin *Synflorix*TM an toàn khi tiêm mũi nhắc lại cho trẻ 2 tuổi sau khi đã tiêm 3 mũi cơ bản bằng vắc xin 7 giá PrevenarTM.

Trẻ sinh non

Đáp ứng miễn dịch của *Synflorix* trên các trẻ rất non tháng (sinh ra trong tuần thứ 27-30 của thai kỳ) (N=42), trẻ non tháng (sinh ra trong tuần thứ 31-36 của thai kỳ) (N=82) và trẻ sinh đủ tháng (sinh ra sau tuần thứ 36 của thai kỳ) (N=132) được đánh giá theo liệu trình tiêm phòng ba mũi cơ bản vào lúc trẻ 2, 4, 6 tháng tuổi. Đáp ứng miễn dịch với liều tiêm nhắc lại cũng được đánh giá khi trẻ 15 đến 18 tháng tuổi ở 44 trẻ rất non tháng, 69 trẻ non tháng và 127 trẻ sinh đủ tháng.

Không xét đến mức độ trưởng thành của thai nhi, một tháng sau liệu trình tiêm cơ bản, ít nhất 92,7% đối tượng có nồng độ kháng thể ELISA đạt mức $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ và ít nhất 81,7% có hiệu giá OPA ≥ 8 đối với toàn bộ các tuýp huyết thanh có trong vắc xin, ngoại trừ tuýp huyết thanh 1 (ít nhất 58,8% có hiệu giá OPA ≥ 8). Nồng độ kháng thể trung bình nhân (GMC) và hiệu giá kháng thể trung bình nhân (GMT) OPA tương đồng ở tất cả các trẻ ngoại trừ giá trị GMC của kháng thể thấp hơn đối với tuýp huyết thanh 4, 5 và 9V ở trẻ rất non tháng và đối với tuýp huyết thanh 9V ở trẻ non tháng đồng thời giá trị GMT OPA thấp hơn đối với tuýp huyết thanh 5 ở trẻ rất non tháng.

Một tháng sau liều tiêm nhắc lại, giá trị GMC của kháng thể ELISA và giá trị GMT OPA tăng lên đối với toàn bộ các tuýp huyết thanh, điều này chứng tỏ trí nhớ miễn dịch đã xuất hiện. Giá trị GMC của kháng thể và giá trị GMT OPA tương đồng ở tất cả các trẻ ngoại trừ giá trị GMT OPA đối với tuýp huyết thanh 5 ở trẻ rất non tháng. Tóm lại, có ít nhất 97,6% số đối tượng có được nồng độ kháng thể ELISA $\geq 0,2\mu\text{g/ml}$ và có ít nhất 91,9% có hiệu giá OPA ≥ 8 đối với tất cả các tuýp huyết thanh có trong vắc xin.

Đáp ứng miễn dịch đối với protein D sau các mũi tiêm phòng cơ bản và mũi tiêm nhắc lại tương tự nhau ở các trẻ rất non tháng, non tháng và được sinh đủ tháng.

Liệu trình tiêm hai liều cơ bản

Bên cạnh lịch tiêm 3 liều vắc xin cơ bản, tính sinh miễn dịch của *Synflorix*TM được đánh giá đối với lịch tiêm 2 liều vắc xin cơ bản ở các đối tượng dưới 6 tháng tuổi trong hai nghiên cứu lâm sàng.

Trong nghiên cứu đầu tiên, đáp ứng miễn dịch vào thời điểm 2 tháng sau liều tiêm thứ hai của *Synflorix*TM là tương đương với vắc xin 7 giá PrevenarTM và tỷ lệ phần trăm các đối tượng có nồng độ kháng thể ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ là tương đương nhau đối với từng tuýp huyết thanh ở cả hai loại vắc xin ngoại trừ tuýp huyết thanh 6B (cao hơn với *Synflorix*TM) và 18C (cao hơn với vắc xin 7 giá PrevenarTM). Tương tự như vậy, tỷ lệ phần trăm các đối tượng có được hiệu giá OPA ≥ 8 là tương đương nhau đối với từng tuýp huyết thanh chung ở cả hai loại vắc xin.

Trong nghiên cứu thứ hai, tính sinh miễn dịch sau hai hoặc ba liều tiêm vắc xin *Synflorix*TM được so sánh. Mặc dù không có tác động có ý nghĩa về nồng độ kháng thể $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) ở các đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ phần trăm các đối tượng có hiệu giá OPA ≥ 8 lại thấp hơn ở một số tuýp huyết thanh khi so sánh giữa các đối tượng tiêm 2 liều cơ bản và các đối tượng tiêm 3 liều cơ bản. Đáp ứng nhắc lại sau liệu trình tạo miễn dịch cơ bản đều nhận thấy được với cả hai lịch tiêm. Sau liều nhắc lại, tỷ lệ phần trăm các đối tượng có hiệu giá OPA ≥ 8 thấp hơn ở nhóm tiêm theo lịch 2+1 đối với tuýp huyết thanh 5 (87,2% với lịch tiêm 2+1 và 97,5% với lịch tiêm 3+1). Trong khi các bằng chứng lâm sàng về nhận định này còn chưa rõ ràng, việc theo dõi đánh giá tồn lưu đáp ứng miễn dịch tiếp tục được tiến hành trong nghiên cứu thứ hai. Trong nghiên cứu tiền cứu này, tồn lưu kháng thể vào thời điểm 36-46 tháng tuổi đã thấy được ở các đối tượng tiêm 2 liều cơ bản (ít nhất 83,7% số đối tượng vẫn có huyết thanh dương tính đối với các tuýp huyết thanh có trong vắc xin với lượng kháng thể phát hiện được $\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$). Sau 7-10 ngày tiêm một liều đơn *Synflorix*TM được coi như một liều thứ thách ở trẻ 4 tuổi, giá trị GMC của kháng thể ELISA tăng cao hơn ở các đối tượng đã được tiêm 2 và 3 liều vắc xin so với các đối tượng chưa được tiêm. Điều này cho thấy đáp ứng miễn dịch tăng cường đã xuất hiện trên các đối tượng đã được tiêm phòng đối với tất cả các tuýp huyết thanh có trong vắc xin. Mức độ tăng cao của giá trị GMC của kháng thể ELISA và giá trị GMT của OPA trước và sau tiêm phòng trên các đối tượng đã được tiêm 2 và 3 liều vắc xin là tương đương nhau.

Đã quan sát thấy tạo trí nhớ miễn dịch đối với các tuýp huyết thanh liên quan đến vaccine là 6A và 19A. Giá trị GMC đo bằng ELISA của tuýp huyết thanh 6A tăng 4 lần đối với các đối tượng tiêm 2 hoặc 3 liều cơ bản. Giá trị GMC đo bằng OPA thì tăng 25 lần đối với các đối tượng tiêm 2 liều cơ bản và tăng 15 lần đối với các đối tượng tiêm 3 liều cơ bản. Ở các đối tượng không khỏe mạnh, nồng độ kháng thể GMC tăng 1,4 lần và giá trị GMT của OPA tăng 11 lần.

Giá trị GMC ELISA của tuýp huyết thanh 19A tăng 11 lần ở các đối tượng tiêm 2 liều cơ bản và tăng 14 lần ở các đối tượng tiêm 3 liều cơ bản. Giá trị GMT của OPA tăng 99 sau khi tiêm 2 liều cơ bản và tăng 217 lần khi tiêm 3 liều cơ bản. Ở những đối tượng không khỏe mạnh, giá trị GMC tăng 2,5 lần còn giá trị GMT của OPA tăng 39 lần.

Đáp ứng đối với protein D của liệu trình tiêm ba liều cơ bản cao hơn so với liệu trình tiêm hai liều. Ở cả hai liệu trình tiêm phòng, đáp ứng miễn dịch tăng cường đối với protein D đều đã thấy được. Tuy nhiên, bằng chứng lâm sàng của nhận định này hiện chưa rõ.

Chưa thấy được kết quả về mặt lâm sàng đối với đáp ứng miễn dịch thấp hơn sau các liều tiêm cơ bản và liều tiêm nhắc lại trong liệu trình tiêm hai liều cơ bản.

Tiêm phòng cho các đối tượng chưa từng tiêm vắc xin

Đáp ứng miễn dịch ở trẻ lớn chưa từng tiêm vắc xin được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng.

Nghiên cứu đầu tiên đánh giá hiệu quả tiêm phòng vắc xin trên trẻ 7-11 tháng tuổi, 12-23 tháng tuổi và từ 2 đến 5 tuổi.

Trong nhóm 7-11 tháng, trẻ được tiêm 2 liều cơ bản sau đó tiêm nhắc lại một liều vắc xin vào lúc 2 tuổi. Đáp ứng miễn dịch sau liều nhắc lại *Synflorix*TM ở nhóm tuổi này hoàn toàn tương đương với kết quả có được sau liều tiêm nhắc lại ở trẻ dưới 6 tháng tuổi đã từng được tiêm ba liều vắc xin.

Đáp ứng miễn dịch sau hai liều *Synflorix*TM ở trẻ 12-23 tháng tuổi tương đương với đáp ứng có được sau 3 liều tiêm ở trẻ nhỏ ngoại trừ tuýp huyết thanh 18C và 19F.

Ở nhóm trẻ từ 2 đến 5 tuổi, sau khi tiêm 1 liều *Synflorix*TM, giá trị GMC của kháng thể ELISA đối với các tuýp huyết thanh có trong vắc xin là tương đương với nhóm trẻ đã tiêm theo liệu trình 3 liều vắc xin ngoại trừ đối với tuýp huyết thanh 1, 5, 14 và 23F và anti- protein D. Sau khi tiêm 1 liều vắc xin đơn độc, giá trị GMT của OPA là tương đương hoặc cao hơn so với liệu trình tiêm 3 liều cơ bản ở trẻ nhỏ, ngoại trừ đối với tuýp huyết thanh 5.

Nghiên cứu lâm sàng thứ hai cho thấy tiêm phòng 2 mũi vắc xin với khoảng cách giữa các mũi tiêm là 2 tháng bắt đầu khi trẻ 36-46 tháng tuổi cho giá trị GMC của kháng thể ELISA và giá trị GMT của OPA cao hơn so với kết quả có được vào thời điểm một tháng sau 3 liều tiêm vắc xin cơ bản đối với từng tuýp huyết thanh có trong vắc xin và có đáp ứng tương đương nhau đối với protein D.

5.2 Dược động học

Không yêu cầu đánh giá đặc tính dược động học đối với vắc xin.

5.3 Dữ liệu về tính an toàn tiền lâm sàng

Nghiên cứu về độc tính với liều nhắc lại của vắc xin phế cầu cộng hợp trên thỏ đã cho thấy không có bằng chứng về tác động độc tính tại chỗ hoặc toàn thân có ý nghĩa.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

6.1 Danh sách các tá dược

Natri chloride, nước pha tiêm.

6.2 Tính tương kỵ

Chưa có các nghiên cứu về tính tương thích, sản phẩm này không nên trộn lẫn với các sản phẩm y tế khác.

6.3 Hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở +2⁰ C đến +8⁰ C. Không để đông đá. Tránh ánh sáng.

6.5 Bản chất và thành phần bao bì

SynflorixTM được trình bày dưới dạng:

Bơm tiêm đóng sẵn cho một liều tiêm (0,5 ml) với pít tông có đáy bằng cao su (cao su butyl), có hoặc không có kim tiêm.

Bơm tiêm đóng sẵn được làm bằng thủy tinh trung tính loại I đáp ứng được yêu cầu của Dược điển Mỹ.

Đóng gói: hộp 1 bơm tiêm đóng sẵn + 1 kim tiêm/ 1 liều (0,5ml).

6.6 Hướng dẫn sử dụng

Ở điều kiện bảo quản thấy có đám tủa trắng mỏng với phần nước nổi bên trên trong không màu ở bơm tiêm/lọ. Đây không phải là dấu hiệu vắc xin bị hỏng.

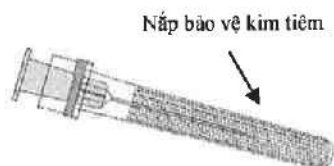
Trước khi tiêm, nên kiểm tra bơm tiêm/lọ bằng mắt thường trước và sau khi lắc kỹ để xem có bất kỳ phần tử lạ và/hoặc bất thường nào hay không.

Loại bỏ vắc xin nếu thấy có bất thường.

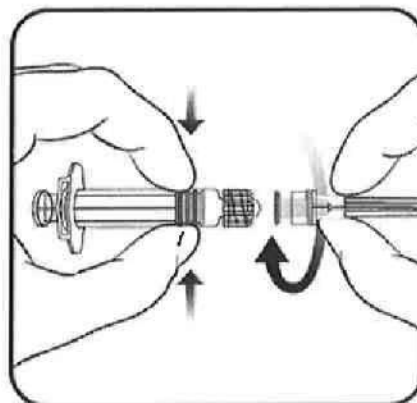
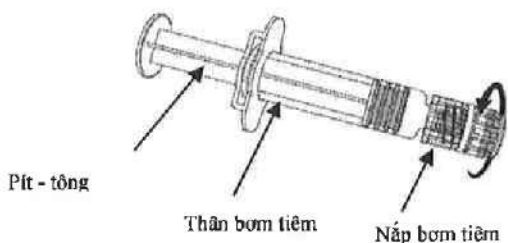
Nên lắc kỹ vắc xin trước khi sử dụng.

Hướng dẫn sử dụng vắc xin dạng đóng sẵn trong bơm tiêm

Kim tiêm



Bơm tiêm



1. Một tay giữ **thân** bơm tiêm (không giữ vào phần pít-tông), xoay ngược chiều kim đồng hồ để vận nắp bơm tiêm
2. Đặt kim tiêm vào bơm tiêm và vận theo chiều kim đồng hồ để gắn kim tiêm vào bơm tiêm cho đến khi khóa khít (xem hình)
3. Bỏ nắp bảo vệ kim tiêm, đôi khi nắp này hơi cứng khi tháo bỏ
4. Tiêm vắc xin

Nên loại bỏ những sản phẩm không dùng đến hoặc chất thải bỏ theo yêu cầu của từng địa phương.

Không phải tất cả các dạng trình bày sản phẩm đều có ở mọi quốc gia.

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ
ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

Synflorix là nhãn hiệu thương mại của GlaxoSmithKline group of companies.

Số phiên bản: GDS006/IPI06 / Ngày công bố: 16/08/2011

© [2011] Tập đoàn GlaxoSmithKline

Nhà sản xuất:

GlaxoSmithKline Biologicals

89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart, Bỉ

Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00

Nhà đóng gói:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Parc de la Noire Epine, Rue Flemming 20, Wavre, B-1300, Bỉ



SYNF 1304 - IPI6.0/160811



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Khanh

A blue ink signature, possibly of the same person as the one in the stamp, written in a cursive style.