

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### SYNFLORIX

suspenzija za injekciju

*Pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana.*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza vakcine (0.5ml) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumokokni polisaharid serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrograma
<sup>1</sup> adsorbovan na aluminijum fosfat	0.5mg Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> konjugovan na protein D (dobijen iz netipiziranog <i>Haemophilus influenzae</i> ) kao proteinski nosač	9-16 mikrograma
<sup>3</sup> konjugovan na toksoid tetanusa kao proteinski nosač	5-10 mikrograma
<sup>4</sup> konjugovan na toksoid difterije kao proteinski nosač	3-6 mikrogram

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6. 1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Vakcina Synflorix je mutna, bijela suspenzija.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Synflorix namijenjena je za aktivnu imunizaciju protiv invazivnih oboljenja, upale pluća (*pneumonija*) i akutnog *otitis media*, izazvanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*, kod dojenčadi i djece od 6. sedmice do 5. godine života. Za informacije o zaštiti protiv specifičnih pneumokoknih serotipova vidi poglavlje 4.4. i 5.1.

Upotreba vakcine Synflorix treba da se zasniva na zvaničnim preporukama, uzimajući u obzir uticaj pneumokoknih oboljenja na različite starosne grupe kao i epidemiološku varijabilnost u različitim geografskim područjima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Imunizacija vakcinom Synflorix treba da bude zasnovana na zvaničnim preporukama.

##### Dojenčad od 6. sedmice do 6. mjeseca života

Primarna imunizacija po šemi imunizacije od tri doze

Preporučena imunizacija kojom se obezbjeđuje optimalna zaštita se sprovodi po šemi od četiri doze vakcine Synflorix od 0.5 ml. Primarna imunizacija se sprovodi po šemi od tri doze sa prvom dozom koja se obično daje od 2. mjeseca starosti sa razmakom od najmanje jednog mjeseca između pojedinačnih doza. Prva doza se može dati najranije od 6. sedmice starosti. Primjena buster (četvrte) doze se preporučuje najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije i može se

primijeniti od navršenih 9 mjeseci nadalje (po mogućnosti u dobi između 12. i 15. mjeseca života) (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.1).

#### Primarna imunizacija po šemi imunizacije od dvije doze

Alternativno, kada se Synflorix daje kao dio rutinskog programa imunizacije djece, šema imunizacije se može sastojati od serije tri doze od 0.5 ml vakcine. Prva doza se može primijeniti već u dobi od navršenih 6 sedmica, a druga doza dva mjeseca kasnije. Primjena buster (treće) doze se preporučuje najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije, a može se dati od navršenih 9 mjeseci nadalje (vidjeti poglavlje 5.1).

#### **Prijevremeno rođena dojenčad (rođena između 27-36 nedelje gestacije)**

U prijevremeno rođene dojenčadi, rođene poslije najmanje 27 nedelja gestacijske dobi, preporučena šema imunizacije se sastoji od četiri doze od 0.5 ml vakcine. Primarna imunizacija se sprovodi po šemi od tri doze sa prvom dozom koja se daje od drugog mjeseca starosti i sa razmakom od najmanje jednog mjeseca između doza. Primjena buster (četvrte) doze se preporučuje najmanje 6 mjeseci nakon kompletiranja primarne imunizacije. (vidjeti poglavlje 5.1).

#### **Dojenčad i djeca koja prethodno nisu vakcinisana u dobi od $\geq 7$ mjeseci**

- **Dojenčad starosti od 7. do 11. mjeseci života:** vakcinacija se sprovodi po šemi od dvije primarne doze vakcine Synflorix od 0.5 ml, sa razmakom od najmanje mjesec dana između pojedinačnih doza vakcine. Preporučuje se primjena buster (treće) doze u drugoj godini života, sa razmakom od najmanje dva mjeseca nakon posljednje primarne doze.
- **Djeca starosti od 12 mjeseci do 5 godina:** vakcinacija se sprovodi po šemi od dvije doze vakcine Synflorix od 0.5 ml, sa razmakom od najmanje 2 mjeseca između pojedinačnih doza vakcine.

Preporučuje se da osobe koje su kao prvu dozu primile vakcinu Synflorix kompletiraju vakcinaciju navedenom vakcinom.

#### **Posebne populacije**

U osoba koje imaju od ranije postojeća stanja koja predstavljaju predispoziciju za invazivnu pneumokoknu bolest (kao što su anemija srpastih stanica ili infekcija virusom humane imunodeficijencije; HIV), Synflorix se može primijeniti na sljedeći način (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- U dojenčadi kako je opisano u odlomku „Primarna imunizacija po šemi imunizacije od tri doze“, gore
- U nevakcinisane djece u dobi od  $\geq 7$  mjeseci i manje od 2 godine, kako je opisano u odlomku „Dojenčad i djeca koja prethodno nisu vakcinisana u dobi od  $\geq 7$  mjeseci“, gore

#### **Pedijatrijska populacija**

Nije utvrđena sigurnost i efikasnost vakcine Synflorix kod djece starije od 5 godina.

#### **Način primjene**

Vakcinu Synflorix treba primijeniti putem intramuskularne injekcije. Preporučuje se primjena vakcine u anterolateralni predio butine kod dojenčadi ili deltoidni mišić nadlaktice kod djece.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji pomoćni sastojak nabrojan u poglavlju 6.1 ili proteinski nosač.

Kao i kod drugih vakcina, primjenu vakcine Synflorix treba odložiti kod osoba koje pate od teških akutnih febrilnih oboljenja. Međutim, prisustvo manje infekcije, kao što je slaba prehlada, ne treba da bude razlog odlaganja primjene vakcine.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza**

Kao i kod ostalih vakcina koje se primjenjuju injekcionim putem, neophodno je da nadzor i adekvatan medicinski tretman bude na raspolaganju u slučaju pojave anafilaktičke reakcije, koja se rijetko javlja nakon primjene vakcine.

Tokom primarne imunizacije prijevremeno rođenih beba (rođenih prije 28. gestacione sedmice) i onih sa anamnezom respiratorne nezrelosti, treba razmotriti potencijalni rizik od apnee i potrebu za respiratornim monitoringom u toku 48-72 sata nakon vakcinacije. S obzirom na visok stepen koristi od primjene vakcine u ovoj grupi dojenčadi, vakcinacija ne treba biti uskraćena ili odložena.

Vakcina Synflorix se ni pod kojim uslovima ne smije primjeniti intravaskularno ili intradermalno. Ne postoje podaci o subkutanoj primjeni vakcine Synflorix.

Kod djece od dvije godine starosti, sinkopa (nesvjestica) se može pojaviti nakon, ili čak i prije vakcinacije kao psihogeni odgovor na iglu injekcije. Zbog toga je važno da se proces vakcinacije obavlja na mjestu gdje je omogućeno da se izbjegnju povrede uslijed nesvjestice.

Kao i kod drugih vakcina koji se primjenjuju intramuskularno, vakcinu Synflorix treba uz oprez primjenjivati kod osoba sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije, s obzirom da kod ovih osoba nakon intramuskularne primjene vakcine može doći do pojave krvarenja.

Treba ispoštovati zvanične preporuke za vakcinaciju protiv difterije, tetanusa i *Haemophilus influenzae* tip b.

Ne postoji dovoljno dokaza da vakcina Synflorix obezbjeđuje zaštitu protiv serotipova pneumokoka koji nisu sadržani u vakcini, osim unakrsno reaktivnog serotipa 19A (vidjeti poglavlje 5.1.) ili netipiziranog soja *Haemophilus influenzae*. Vakcina Synflorix ne obezbjeđuje zaštitu protiv drugih mikroorganizama.

Kao i kod ostalih vakcina, može se desiti da vakcina Synflorix neće pružiti zaštitu svim vakcinisanim protiv invazivnog pneumokoknog oboljenja, upale pluća ili otitisa media izazvanih serotipovima koji se nalaze u vakcini i unakrsno reaktivnog serotipa 19A. Osim toga, s obzirom da otitis media i pneumonia mogu biti prouzrokovane velikim brojem mikroorganizama, a koji nisu serotipovi *Streptococcus pneumoniae* koji se nalaze u vakcini, očekuje se da zaštita protiv ovih oboljenja bude ograničena, i znatno niža od zaštite protiv invazivne bolesti koju uzrokuju serotipovi sadržani u vakcini i serotip 19A (vidjeti poglavlje 5.1).

U kliničkim studijama vakcina Synflorix je indukovala imuni odgovor na svih deset serotipova koji ulaze u sastav vakcine, ali se intenzitet odgovora razlikovao između serotipova. Funkcionalni imuni odgovor na serotipove 1 i 5 bio je niži po intenzitetu nego odgovor na druge serotipove. Nije poznato da li će niži funkcionalni imuni odgovor protiv serotipova 1 i 5 rezultirati sniženom protektivnom efikasnošću protiv invazivnog oboljenja, upale pluća ili otitis mediae izazvanih ovim serotipovima (vidi poglavlje 5.1).

Vakcina Synflorix je indikovana kod djece starosti od 6 sedmica do 5. godine života. Vakcinu Synflorix treba primjeniti po šemi imunizacije koja odgovara uzrastu djeteta u trenutku započinjanja vakcinacije (vidi poglavlje 4.2). Podaci o bezbjednosti i imunogenosti još uvijek nisu dostupni za djecu preko 5 godina starosti.

Djeca sa narušenim imunim odgovorom, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog defekta, HIV infekcije, prenatalne izloženosti antiretrovirusnoj terapiji i/ili HIV-u ili drugih razloga mogu imati smanjen odgovor stvaranja antitijela na vakcinaciju.

Podaci o bezbjednosti i imunogenosti su dostupni u dojenčadi s HIV-infekcijom (asimptomatskoj ili blago simptomatskoj prema klasifikaciji SZO-a), HIV-negativne dojenčadi koju su rodile HIV pozitivne majke i djece s anemijom srpastih stanica (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Nisu dostupni podaci o sigurnosti primjene i imunogenosti vakcine Synflorix kod pripadnika drugih specifičnih imunokompromitiranih skupina, pa odluka o vakcinaciji treba biti razmotrena na individualnoj bazi (vidjeti poglavlje 4.2).

Djeca mlađa od 2 godine moraju primiti vakcinu Synflorix prema rasporedu koji odgovara njihovoj dobi (vidjeti dio 4.2). Primjena pneumokokne konjugovane vakcine nije zamjena za primjenu 23-valentnih pneumokoknih polisaharidnih vakcina u djece u dobi od  $\geq 2$  godine sa stanjima (poput anemije srpastih ćelija, asplenije, HIV infekcije, hronične bolesti ili drugih imunokompromitirajućih stanja) koja ih čine podložnijima invazivnim bolestima uzrokovanim bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Kad

god se to preporučuje, rizična djeca u dobi od  $\geq 24$  mjeseca koja su već primila primarni ciklus vakcine Synflorix moraju primiti 23-valentno pneumokokno polisaharidnu vakcinu. Vremenski razmak između primjene pneumokokne konjugovane vakcine (Synflorix) i 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine ne treba da bude kraći od 8 sedmica. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali da li primjena pneumokokne polisaharidne vakcine kod djece koja su prethodno primila vakcinu Synflorix može imati za posljedicu smanjeni odgovor na dalje doze pneumokokne polisaharidne ili pneumokokne konjugovane vakcine.

Profilaktička primjena antipiretika prije ili neposredno nakon vakcinacije može smanjiti incidencu i intenzitet postvaccinalnih febrilnih reakcija. Klinički, podaci dobijeni primjenom paracetamola i ibuprofena ukazuju da profilaktička upotreba paracetamola može smanjiti stopu povišene temperature, dok profilaktička primjena ibuprofena pokazuje ograničeno dejstvo u smanjenju stope povišene temperature. Klinički podaci ukazuju da paracetamol može smanjiti imunološki odgovor na vakcinu Synflorix. Međutim, klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Profilaktička primjena antipiretika se preporučuje:

- kod djece kod koje se vakcina Synflorix primjenjuje istovremeno sa vakcinom koja sadrži cijelo-ćelijsku pertusis komponentu, zbog većeg procenta pojave febrilnih reakcija (vidi poglavlje 4.8).
- kod djece koja boluju od epilepsije ili sa febrilnim konvulzijama u anamnezi

Terapiju antipireticima treba započeti u skladu sa zvaničnim preporukama.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Upotreba sa drugim vakcinama

Vakcina Synflorix se može primjeniti istovremeno sa bilo kojom od sljedećih monovalentnih ili kombinovanih vakcina [uključujući DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: difterija-tetanus-ancelularna pertusis vakcina (DTPa), vakcina protiv hepatitisa B (HBV), inaktivisana polio vakcina (IPV), vakcina protiv Haemophilus influenzae tip b (Hib), difterija-tetanus-celularna pertusis vakcina (DTPw), vakcina protiv morbila, rubeole i parotitisa (MMR), vakcina protiv varičele (V), meningokokne konjugovane vakcine serogrupe C (CRM<sub>197</sub> i TT konjugati), meningokokne konjugovane vakcina serogrupa A,C,W-135 i Y (TT konjugat), oralna polio vakcina (OPV) i oralna rotavirusna vakcina protiv. Različite vakcine koje se primjenjuju putem injekcija treba uvek davati na različita injekciona mjesta.

Kliničke studije su pokazale da imuni odgovori i bezbjednosni profili vakcina koje se primjenjuju istovremeno nisu bili promjenjeni, sa izuzetkom odgovora na vakcinu protiv poliovirusa tip 2, za koju su dobiveni neujednačeni rezultati u različitim studijama (seroprotekcija je varirala od 78% do 100%). Nadalje, kada se vakcina protiv meningokoka serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugat) primjenjivala istovremeno s dodatnom (booster) dozom vakcine Synflorix tokom druge godine života u djece koja su primila 3 primarne doze vakcine Synflorix, za jedan je pneumokokni serotip (18 C) primijećena niža geometrijska srednja koncentracija (GMC) antitijela i niži geometrijski srednji titar u opsonofagocitnom testu (OPA GMT). Istovremena primjena nije uticala na preostalih devet pneumokoknih serotipova. Primjećen je pojačan odgovor antitijela na Hib-TT konjugat, antigene difterije i tetanusa. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

##### Upotreba sa sistemskim imunosupresivnim lijekovima

Kao i kod ostalih vakcina, može se očekivati da se kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji neće razviti adekvatan imuni odgovor.

##### Primjena uz profilaktičko davanje antipiretika

Vidi poglavlje 4.4.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Vakcina Synflorix nije namijenjena za primjenu kod odraslih osoba. Podaci o upotrebi vakcine tokom perioda trudnoće i dojenja, kao i iz reproduktivnih studija na životinjama nisu dostupni.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nije primjenljivo.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

### **Sažetak sigurnosnog profila**

Sigurnost primjene vakcine Synflorix ocijenjena je na osnovu kliničkih studija koje su obuhvatale primjenu 63,905 doza vakcine Synflorix kod 22,429 zdrave djece i 137 prijevremeno rođenih dojenčadi, kao primarne imunizacije.

Nadalje 19,466 djece i 116 prijevremeno rođenih dojenčadi primilo je buster dozu vakcine Synflorix u drugoj godini života.

Sigurnost je također procjenjivana kod 435 prethodno nevakcinisane djece od 2 do 5 godina starosti od kojih su 285 ispitanika primila 2 doze Synflorixa.

U svim kliničkim studijama, vakcina Synflorix primjenjena je istovremeno sa preporučenim dječjim vakcinama.

Najčešća neželjena dejstva kod djece uočena nakon primarne imunizacije bila su crvenilo na mjestu primjene i iritabilnost koji su se pojavila nakon približno 41% i 55% slučajeva svih doza. Nakon dodatne (buster) vakcinacije navedene nuspojave javile su se u 51% i 53% slučajeva. Većina ovih reakcija bile su blage do umjerene po intenzitetu i nisu dugo trajale.

Nije uočeno povećanje incidence niti težine nuspojave nakon davanja narednih doza vakcine tokom primarne imunizacije.

Lokalna reaktogenost primarne šeme vakcinacije je bila slična kod dojenčadi < 12 mjeseci starosti i kod djece > 12 mjeseci, osim za bol na mjestu uboda za koje se incidenca povećava sa povećanjem starosne dobi: bol je prijavljena za više od 39 % dojenčadi <12 mjeseci starosti i za više od 58% djece >12 mjeseci starosti.

Nakon dodatne (booster) doze vakcine veća je vjerovatnost da će djeca u dobi >12 mjeseci imati reakcije na mjestu primjene u poređenju sa stopama primijećenima u dojenčadi tokom primarne šeme vakcinisanja sa vakcinom Synflorix.

Nakon naknadne provedbe vakcinacije zbog propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, urtikarija je prijavljena s većom učestalošću (manje često) u poređenju sa stopama primijećenima u dojenčadi tokom primarne vakcinacije i revakcinacije.

Reaktogenost je bila veća kod djece kod koja su istovremeno primila cjelostaničnu pertusis vakcinu. U kliničkoj studiji djeca su primila bilo vakcinu Synflorix (N=603) ili 7-valentnu vakcinu Prevenar (N=203) istovremeno sa DTP celularnom vakcinom. Nakon primarne vakcinacije, povišena temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i  $>39^{\circ}\text{C}$  bila je zabilježena kod 86,1% i 14,7% djece koja su primila vakcinu Synflorix, odnosno 82,9% i 11,6% djece koja su primila 7-valentnu vakcinu Prevenar.

U komparativnim kliničkim studijama, incidenca pojave lokalnih i opštih nuspojave zabilježenih tokom 4 dana od primjene pojedinačnih doza vakcine Synflorix, bila je u istom opsegu kao i nakon vakcinacije 7-valentnom vakcinom Prevenar.

### **Tabelarni prikaz nuspojave**

Neželjena dejstva (za sve grupe) za koje se smatra da se mogu dovesti u vezu sa vakcinacijom definisane su po učestalosti javljanja.

Pojave su navedene prema učestalosti pojave:

Veoma česte:	( $\geq 1/10$ )
Česte:	( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )
Manje česte:	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Rijetke:	( $\geq 1/10000$ do $<1/1000$ )
Vrlo rijetko :	( $<1/10\ 000$ )

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjena dejstva
<b>Klinička ispitivanja</b>		
Poremećaji imunološkog sistema	Rijetko	Alergijske reakcije (kao alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, ekcem)

	Vrlo rijetko	Angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Rijetko	Razdražljivost Abnormalan plač
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često Rijetko	Pospanost Konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)
Poremećaji vaskularnog sistema	Vrlo rijetko	Kawasakijeva bolest
Poremećaji respiratornog sistema, torakalnog i medijastinalnog	Manje često	Apnea u prijevremeno rođene djece ( $\leq 28$ sedmica gestacije) (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji probavnog sistema	Manje često	Proljev, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često Rijetko	Osip, urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol, crvenilo, oticanje na mjestu uboda, temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine)
	Često	Reakcije na mjestu uboda kao induracija mjesta vakcinacije, temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine)
	Manje često	Reakcije na mjestu uboda kao hematoma na mjestu vakcinisanja, krvarenje i čvor
<i>Neželjena dejstva dodatno prijavljena nakon revakcinacije u primarnoj šemi vakcinisanja i/ili nakon propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije:</i>		
Poremećaji nervnog sistema	Manje često	Glavobolja (dob 2 do 5 godina)
Poremećaji probavnog sistema	Manje često	Mučnina (dob 2 do 5 godina)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob 2 do 5 godina)
	Manje često	Reakcije na mjestu uboda svrab, temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine), temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob 2 do 5 godina), difuzni otok ekstremiteta u kom se primjenila vakcina, ponekad uključuje i pridruženi zglob
<b>Postmarketinška iskustva</b>		
Poremećaji imunog sistema	Vrlo rijetko	Anafilaksija
Poremećaji nervnog sistema	Rijetko	Hipotono-hiporesponzivna epizoda

### **Posebne populacije**

Sigurnost vakcine Synflorix ocijenjena je u 83 HIV-pozitivna (HIV+/+) dojenčeta (bez simptoma ili s blagim simptomima prema klasifikaciji SZO-a), 101 HIV-negativnog dojenčeta koje je rodila HIV-pozitivna majka (HIV+/-) i 50 dojenčadi s anemijom srpastih stanica koji su primili primarni ciklus vakcinacije. Među njima je 76, 96, odnosno 49 dojenčadi primilo i buster dozu. Sigurnost vakcine Synflorix ocijenjena je i u 50 djece s anemijom srpastih stanica koja su započela vakcinaciju u dobi od 7 - 11 mjeseci i koja su sva primila buster dozu, te u 50 djece s anemijom srpastih stanica koja su započela vakcinaciju u dobi od 12 - 23 mjeseca. Rezultati upućuju na to da su reaktogenost i sigurnosni profil vakcine Synflorix usporedivi u tim visokorizičnim skupinama i u zdrave djece.

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva

Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

#### 4.9. Predoziranje

Nije naveden slučaj predoziranja.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Pneumokokna vakcina  
ATC: J07AL52

##### 1. Epidemiološki podaci

Deset serotipova pneumokoka koji se nalaze u vakcini Synflorix, predstavljaju serotipove koji su najčešći izazivači oboljenja u Evropi i uzročnici su približno od 56% do 90% invazivnog pneumokoknog oboljenja (IPO) kod djece < 5 godina starosti. U navedenoj starosnoj grupi, serotipovi 1, 5 i 7F odgovorni su za od 3,3% do 24,1% IPO, u zavisnosti od zemlje i vremena sprovođenja istraživanja.

Upala pluća različitog porijekla vodeći je uzrok oboljenja i smrtnosti u dječjoj dobi širom svijeta. U proaktivnim ispitivanjima procijenjeno je da 30-50% slučajeva upale pluća uzrokuje *Streptococcus pneumoniae*.

Akutni otitis medija (AOM) je često oboljenje dječijeg doba sa različitom etiologijom. Bakterije mogu biti uzrok od 60% do 70% kliničkih epizoda AOM. *Streptococcus pneumoniae* i netipizirani *Haemophilus influenzae* (NTHi) su najčešći izazivači AOM na svjetskom nivou.

##### 2. Djelotvornost i efikasnost u kliničkim ispitivanjima

U velikom dvostruko slijepom, klaster-randomiziranom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III/IV provedenom u Finskoj (FinIP) djeca su bila randomizirana u 4 grupe prema dva rasporeda vakcinacije za dojenčad [primarna imunizacija s 2 doze (u 3. i 5. mjesecu života) ili 3 doze (u 3., 4. i 5. mjesecu života) te zatim doza revakcinacije u dobi od 11 mjeseci ili više]. Djeca su primila ili Synflorix (2/3 klastera) ili vakcinu protiv hepatitisa kao kontrolu (1/3 klastera). U kohortama s naknadno provedenom propuštenom ili odgođenom imunizacijom, djeca koja su prvu dozu vakcine primila u dobi od 7-11 mjeseci primila su Synflorix ili kontrolnu vakcinu protiv hepatitisa B prema rasporedu primarne imunizacije s 2 doze, a nakon toga i dozu revakcinacije, dok su djeca koja su prvu dozu vakcine primila u dobi od 12-18 mjeseci primila 2 doze ili vakcinu Synflorix ili kontrolnu vakcinu protiv hepatitisa A. Prosječno vrijeme praćenja od prve vakcinacije iznosilo je 24 do 28 mjeseci za invazivnu bolest i bolnički dijagnosticiranu upalu pluća. U „nested“ (ugniježđenom) ispitivanju dojenčad su praćena do približno 21 mjeseca života s ciljem ocjenjivanja uticaj na nazofaringealno kliconoštvo te AOM koji su prijavili roditelji, a dijagnosticirao liječnik.

U velikom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju faze III (kliničko ispitivanje otitisa media i upale pluća [Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS]) provedenom u Argentini, Panami i Kolumbiji, zdrava dojenčad u dobi od 6 do 16 sedmica primila su ili Synflorix ili vakcinu protiv hepatitisa B kao kontrolu u 2., 4. i 6. mjesecu života, nakon čega im je u dobi od 15 do 18 mjeseci primijenjen ili Synflorix ili vakcina protiv hepatitisa A kao kontrola.

##### 2.1. Invazivna pneumokokna oboljenja (uključuje sepsu, meningitis, bakterijsku pneumoniju i bakterijemiju)

*Djelotvornost/efikasnost u kohorti dojenčadi mlađoj od 7 mjeseci kod uključivanja*

Efikasnost ili djelotvornost vakcine (EV) je pokazana u prevenciji IPO-a potvrđenih kulturom, a uzrokovanih serotipovima pneumokoka zastupljenima u vakcini kada je Synflorix dat dojenčadi u rasporedu 2+1 ili 3+1 u FinIP ili 3+1 raspored u ispitivanju COMPAS (vidjeti Tabelu 2).

**Tabela 1: Broj slučajeva IPO-a uzrokovanih serotipovima zastupljenima u vakcini i efikasnosti vakcine (FinIP) ili djelotvornosti (COMPAS) vakcine u dojenčadi mlađe od 7 mjeseci koja su u trenutku uključivanja u ispitivanje primila najmanje jednu dozu vakcine (cjelokupna kohorta vakcinisane dojenčadi)**

Tip IPO	FinIP					COMPAS		
	Broj slučajeva IPO			VE (95% CI)		Broj slučajeva IPO		VE (95% CI)
	Synflorix raspored 3+1 N 10,273	Synflorix raspored 2+1 N 10,054	kontrola <sup>(2)</sup> N 10,200	3+1 raspored	2+1 raspored	Synflorix 3+1 raspored N 11,798	kontrola N 11,799	3+1 raspored
IPO <sup>(1)</sup> Serotipova zastupljenih u vakcini	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82.8; 100)	91.8% <sup>(4)</sup> (58.3; 99.6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77.3;100)
Serotip 6B IPO	0	0	5	100% (54.9; 100)	100% (54.5; 100)	0	2	-
Serotip 14 IPO	0	0	4	100% (39.6; 100)	100% (43.3; 100)	0	9	100% (49.5;100)

IPO Invazivno pneumokokno oboljenje  
EV Efikasnost vakcine (FinIP) ili djelotvornost (COMPAS)  
N broj ispitanika po grupi  
CI interval pouzdanosti

(1) U ispitivanju FinIP, osim serotipova 6B i 14, slučajevi IPO s kulturom potvrđenim serotipovima zastupljenim u vakcini uključivali su 7F (1 u Synflorix 2+1 klasterima), 18C, 19F i 23F (po 1 slučaj od svakog u kontrolnim klasterima). U ispitivanju COMPAS su uz serotipove 6B i 14 u kontrolnoj skupini zabilježeni i serotipovi 5 (2 slučaja), 18C (4 slučaja) i 23F (1 slučaj).

(2) 2 grupe kontrolnih klastera dojenčadi su objedinjene

(3) p-vrijednost<0,0001

(4) p-vrijednost=0,0009

(5) u kohorti prema protokolu (engl. according-to-protocol, ATP) EV je iznosila 100% (95% CI: 74,3-100; 0 naspram 16 slučajeva)

U ispitivanju FinIP, sveukupna efikasnost vakcine EV kulturom potvrđenih IPO bila je 100% (95% CI; 85,6-100,0; 0 naspram 14 slučajeva) za 3+1 raspored, 85,8% (95% CI; 49,1-97,8; 2 naspram 14 slučajeva) za 2+1 raspored i 93,0% (95% CI; 74,9-98,9; 2 naspram 14 slučajeva) nezavisno o primarnom rasporedu vakcinacije. U COMPAS kliničkom ispitivanju ona je bila 66.7% (95% CI, 21,8-85,9, 7 naprema 21 slučaja).

#### *Efikasnost nakon propuštene ili odgođene uobičajene imunizacije*

Od 15 447 djece u vakcinisanim kohortama nakon propuštene ili odgođene uobičajene imunizacije, nije bilo kulturom potvrđenih slučajeva IPO-a u Synflorix grupi dok je u kontrolnim grupama zabilježeno 5 IPO slučajeva izazvanih serotipovima zastupljenim u vakcini (serotipovi 4, 6B, 7F, 14 i 19F).

## **2.2. Upala pluća**

Djelotvornost protiv upale pluća ocijenjena je u COMPAS Srednja vrijednost trajanja praćenja ATP kohorte, koje je započelo 2 sedmice nakon primjene 3. doze, iznosila je 23 mjeseca (raspon: 0-34 mjeseca) za međuanalizu te 30 mjeseci (raspon: 0-44 mjeseca) za analizu na kraju ispitivanja. Na kraju razdoblja praćenja ATP kohorte za međuanalizu srednja vrijednost dobi iznosila je 29 mjeseci (raspon: 4-41 mjesec), a za analizu na kraju ispitivanja 36 mjeseci (raspon: 4-50 mjeseci). Udio ispitanika u ATP kohorti koji su primili dodatnu (booster) dozu iznosio je 92,3% u obje analize.

Djelotvornost vakcine Synflorix protiv prvih epizoda izgledne izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća (engl. *Community Acquired Pneumonia*, CAP), koje su se počele javljati 2 sedmice nakon primjene 3. doze, dokazana je u međuanalizi ATP kohorte (p-vrijednost ≤ 0,002) (vođena događajima; primarni cilj).

Izgledna izvanbolnički stečena bakterijska upala pluća (B-CAP) definiše se kao radiološki potvrđeni slučajevi CAP-a kod kojih je utvrđena ili alveolarna konsolidacija/pleuralna efuzija na rendgenskoj snimci grudnog koša ili nealveolarni infiltrati uz vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) ≥ 40 mg/l.



Učinkovitost vakcine protiv B-CAP primjećena u međuanalizi prikazana je u sljedećoj tabeli (Tabela 2).

**Tabela 2: Brojevi i postotci ispitanika u kojih su se prve epizode B-CAP počele javljati 2 sedmice nakon primjene 3. doze vakcine Synflorix ili kontrolne vakcine te učinkovitost vakcine (ATP kohorta)**

Synflorix N=10 295		Kontrolna vakcina N=10 201		Efikasnost vakcine
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% CI: 7,7; 34,2)

N broj ispitanika po grupi

n/% broj/postotak ispitanika koji su prijavili prvu epizodu B-CAP u bilo kojem trenutku nakon isteka 2. sedmice od primjene 3. doze

CI interval pouzdanosti

U međuanalizi (ATP kohorta) efikasnost vakcine protiv prvih epizoda CAP-a s alveolarnom konsolidacijom ili pleuralnom efuzijom (C-CAP, prema definiciji SZO-a) iznosila 25,7% (95% CI: 8,4; 39,6), a efikasnost protiv prvih epizoda klinički suspektnog CAP-a upućenog na rendgensko snimanje 6,7% (95% IP: 0,7; 12,3).

U analizi na kraju ispitivanja (ATP kohorta) učinkovitost vakcine (prve epizode) protiv B-CAP iznosila je 18,2% (95% IP: 4,1; 30,3), protiv C-CAP 22,4% (95% IP: 5,7; 36,1), a protiv klinički suspektnog CAP-a upućenog na rendgensko snimanje 7,3% (95% IP: 1,6; 12,6). Efikasnost vakcine iznosila je 100% (95% IP: 41,9; 100) protiv bakterijemijske pneumokokne upale pluća ili emfizema uzrokovanog serotipovima u sastavu vakcine. Zaštita od B-CAP prije dodatne (booster) doze iznosila je 13,6% (95% IP: -11,3; 33,0), a zaštita u vrijeme ili nakon primjene dodatne (booster) doze 21,7% (95% IP: 3,4; 36,5). Za C-CAP je ista vrijednost iznosila 15,1% (95% IP: -15,5; 37,6) odnosno 26,3% (95% IP: 4,4; 43,2).

Smanjenje pojave B-CAP odnosno C-CAP bilo je najveće u djece u dobi < 36 mjeseci (efikasnost vakcine iznosila je 20,6% (95% IP: 6,5; 32,6) odnosno 24,2% (95% CI: 7,4; 38,0)). Rezultati efikasnosti vakcine u djece u dobi > 36 mjeseci ukazuju na slabljenje zaštite. Trajanje zaštite od B-CAP i C-CAP nakon navršanih 36 mjeseci nije još ustanovljeno.

Rezultate ispitivanja COMPAS-a, koje je provedeno u Južnoj Americi, treba tumačiti s oprezom zbog mogućih razlika u epidemiologiji upale pluća u različitim geografskim područjima.

U ispitivanju FinIP, efikasnost vakcine u smanjenju broja bolnički dijagnosticiranih slučajeva upale pluća (identificiranih na osnovu MKB-10 šifri za upalu pluća) iznosila je 26,7% (95% CI: 4,9; 43,5) kod imunizacije dojenčadi prema rasporedu 3+1 te 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) kod imunizacije dojenčadi prema rasporedu 2+1. Kod naknadno provedene propuštene ili odgođene imunizacije, efikasnost vakcine iznosila je 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) u kohorti u dobi od 7-11 mjeseci te 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) u kohorti u dobi od 12-18 mjeseci.

### **2.3. Akutni otitis media (AOM)**

Provedena su dva ispitivanja djelotvornosti - COMPAS i POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* - ispitivanje djelotvornosti protiv pneumokoknog otitisa media) - u kojima su se primjenjivale konjugirane pneumokokne vakcine koje sadrže protein D: Synflorix ispitivana 11-valentna konjugirana vakcina (koja je dodatno sadržavala i serotip 3).

U ispitivanju COMPAS je u analizu djelotvornosti protiv AOM-a bilo uključeno 7214 ispitanika (cjelokupna vakcinisana kohorta), od kojih je 5989 ispitanika bilo u ATP kohorti (Tabela 3).

**Tabela 3: Djelotvornost vakcine protiv AOM-a<sup>(1)</sup> u ispitivanju COMPAS**

Vrsta ili uzrok AOM-a	Djelotvornost vakcine (95% CI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinički AOM	16.1% (-1.1;30.4) <sup>(3)</sup>

Bilo koji pneumokokni serotip	56.1% (13.4;77.8)
10 pneumokoknih serotipova zastupljenih u vakcini	67.1% (17.0; 86.9)
Ne-tipični <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15.0% <sup>(4)</sup> (-83.8;60.7)

CI interval pouzdanosti

- (1) prva epizoda  
(2) razdoblje praćenja do najviše 40 mjeseci koje je započelo 2 sedmice nakon treće primarne doze  
(3) nije statistički značajno prema unaprijed definiranim kriterijima (jednostrana p-vrijednost = 0,032). Međutim, u cjelokupnoj vakcinisanoj kohorti je djelotvornost vacine protiv prve kliničke epizode AOM-a iznosila 19% (95% CI: 4,4;31,4).  
(4) nije statistički značajno.

U drugoj velikoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj kliničkoj studiji (POET) sprovedenoj u Slovačkoj i Češkoj Republici, 4 907 dojenčadi (ATP kohorta) je dobilo ili 11-valentnu vakcinu koja je ispitivana (11Pn-PD), koja sadrži 10 serotipova koji se nalaze u vakcini Synflorix (zajedno sa serotipom 3 čija efikasnost nije dokazana) ili kontrolnu vakcinu (vakcinu protiv hepatitisa A), prema protokolu vakcinacije 3, 4, 5 i 12-15 mjeseci.

Efikasnost 11Pn-PD vacine nasuprot prvoj pojavi AOM izazvanoj nekim od serotipova koji se nalazi u vakcini bila je 52, 6% (IP 95%: 35,0; 65,5). Specifična serotipska efikasnost protiv pojave prve AOM epizode pokazala se za serotipove 6B (86,5%, IP 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, IP 95%: 61, 0; 99,3), 19F (43,3%, IP 95%: 6,3; 65,4) i 23F (70,8%, IP 95%: 20, 8; 89,2). Za ostale serotipove prisutne u vakcini, broj osoba sa AOM bio je ograničen da bi se mogao donijeti bilo koji zaključak o efikasnosti. Efikasnost protiv pojave bilo koje epizode AOM izazvane bilo kojim pneumokoknim serotipom bila je 51,5% (IP 95%: 36,8; 62,9). Djelotvornost vacine protiv prve epizode AOM-a uzrokovanog netipiziranim *H. influenzae* iznosila je 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2, nije značajno). Djelotvornost protiv bilo koje epizode AOM-a uzrokovanog netipiziranim *H. influenzae* iznosila je 35,3% (95% CI: 1,8; 57,4). Procjenjena efikasnost vacine protiv pojave bilo koje kliničke epizode otitis media, bez obzira na etiologiju, bila je 33,6% (IP 95%: 20,8; 44,3).

Na osnovu imunološke veze funkcionalnog odgovora OPA na vakcinu Synflorix od odnosu na 11-valentnu formulaciju upotrebljenom u POET studiji, očekuje se da vakcina Synflorix obezbjedi sličnu zaštitu protiv pneumokoknog AOM.

Nije primijećen porast incidencije AOM-a uzrokovanog drugim bakterijskim patogenima ili serotipovima koji nisu sadržani u vakcini/koji nisu povezani sa serotipovima zastupljenim u vakcini ni u ispitivanju COMPAS (na temelju malobrojnih prijavljenih slučajeva) ni u ispitivanju POET.

Efikasnost protiv ljezarski dijagnosticiranog AOM-a koji su prijavili roditelji ispitivana je u umetnutomom ispitivanju u sklopu ispitivanja FinIP. Učinkovitost vacine za navedenu AOM u kohorti vakcinisane dojenčadi iznosila je 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) za raspored 3+1 te 7,4% (95% CI: -2,8; 16,6) za raspored 2+1.

#### 2.4. Utjecaj na nazofaringealno kliconoštvo

Efekat vacine Synflorix na nazofaringealno kliconoštvo ispitano je u dva dvostruko slijepa, randomizirana ispitivanja s neaktivnom kontrolom: u ugniježđenom ispitivanju u sklopu ispitivanja FinIP u Finskoj (5023 ispitanika) te u ispitivanju COMPAS (1700 ispitanika).

I u ispitivanju COMPAS i u finskom ispitivanju Synflorix je smanjio kliconoštvo tipova zastupljenih u vakcini, ali je nakon revakcinacije primijećeno prividno povećanje kliconoštva serotipova koji nisu sadržani u vakcini (isključujući serotipove koji su povezani sa onima sadržanim u vakcini). Rezultati nisu bili statistički značajni u svim analizama u sklopu ispitivanja COMPAS. Međutim, kada su se svi podaci pogledali zajedno, primijećen je trend smanjenja cjelokupnog kliconoštva pneumokoka.

U oba je ispitivanja primijećeno značajno smanjenje pojedinačnih serotipova 6B i 19F. U ugniježđenom finskom ispitivanju primijećeno je i značajno smanjenje pojedinačnih serotipova 14 i 23F, a kod primarne imunizacije s 3 doze i smanjenje unakrsnog reaktivnog serotipa 19A.

U kliničkom je ispitivanju ocijenjen utjecaj na nazofaringealno kliconošstvo u HIV-pozitivne dojenčadi (N = 83) i HIV-negativne dojenčadi koju su rodile HIV-pozitivne majke (N = 101) u usporedbi s HIV-negativnom dojenčadi koju su rodile HIV-negativne majke (N = 100). Čini se da izloženost HIV-u ili HIV infekcija nisu promijenili učinak vakcine Synflorix na kliconošstvo pneumokoka do dobi od 24 - 27 mjeseci, tj. do 15 mjeseci nakon primjene dodatne doze (buster vakcinacije).

### 3. Učinkovitost u postmarketinškom praćenju

U Brazilu je Synflorix uveden u nacionalni program imunizacije (NPI) korištenjem rasporeda vakcinacije 3 + 1 u dojenčadi (u dobi od 2, 4, 6, mjeseci i doza revakcinacije u 12 mjesecu) te s naknadnom provedbom propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije: (engl. catch-up campaign) u djece u dobi do dvije godine. Na osnovu gotovo tri godine praćenja nakon uvođenja vakcine Synflorix, u ispitivanju usklađenih parova (engl. matched case-control study) prijavljeno je značajno smanjenje IPB-a potvrđenog kulturom ili PCR-om, izazvanog bilo kojim serotipom sadržanim u vakcini i IPB-a uzrokovanog pojedinačnim serotipovima 6B, 14 i 19A.

**Tabela 4: Sažetak učinkovitosti vakcine Synflorix protiv IPB-a u Brazilu**

Tipovi IPB-a <sup>(1)</sup>	Prilagođena učinkovitost <sup>(2)</sup> % (95% CI)
Bilo koji IPB serotip sadržan u vakcini <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9;92,3)
invazivna pneumonija ili bakterijemija	81,3% (46,9;93,4)
meningitis	87,7% (61,4;96,1)
IPB izazvan pojedinačnim serotipovima <sup>(4)</sup>	
6B	82,8% (23,8;96,1)
14	87,7% (60,8;96,1)
19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) Kulturom ili PCR-om potvrđen IPB

(2) Prilagođena učinkovitost predstavlja postotak smanjenja IPB-a u grupi koja je vakcinisana vakcinom Synflorix u poređenju sa nevakcinisanom grupom, kontrolira zbunjujuće faktore.

(3) Kulturom ili PCR-om potvrđeni slučajevi za serotipove 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F koji su pridonijeli analizi.

(4) Pojedinačni serotipovi za koje je postignuta statistička značajnost u analizi učinkovitosti koja kontrolira zbunjujuće čimbenike (nije provedena prilagodba za umnoženost).

U Finskoj je Synflorix uveden u NPI s rasporedom vakcinacije 2+1 u dojenčadi (u dobi od 3, 5 mjeseci i doza revakcinacije u 12 mjesecu) bez naknadne provedbe propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije. Poređenje prije i nakon NPI-a upućuje na značajno smanjenje incidencije IPB-a potvrđenog bilo kojom kulturom, IPB-a uzrokovanog bilo kojim serotipom sadržanim u vakcini i IPB-a uzrokovanog serotipom 19A.

**Tablica 5: Stope IPB-a i odgovarajuće stope smanjenja u Finskoj**

IPB	Incidencija na 100 000 osoba-godine		Relativna stopa smanjenja <sup>(1)</sup> % (95% CI)
	Prije NPI-a	Nakon NPI-a	
Bilo koja potvrđena kultura	62,9	12,9	80% (72;85)
Bilo koji serotip sadržan u vakcini <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86;95)
Serotip 19A	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Relativna stopa smanjenja upućuje koliko je bila smanjena incidencija IPB-a u djece u dobi ≤5 godina u kohorti koja je primila Synflorix (praćena tokom 3 godine nakon uvođenja NPI-a) naspram, prema dobi i sezoni usklađenim, nevakcinisanim povijesnim kohortama (svaka je praćena u periodu od 3 godine prije uvođenja vakcine Synflorix u NPI).

(2) Kulturom potvrđeni slučajevi serotipova 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F koji su pridonijeli analizi.

U Quebecu, Kanada, Synflorix je uveden u program imunizacije dojenčadi (2 primarne doze za dojenčad mlađu od 6 mjeseci i doza docjepljivanja u 12 mjesecu) nakon 4,5 godine korištenja 7-valentne vakcine Prevenar. Na temelju 1,5-godišnjeg praćenja nakon uvođenja vakcine Synflorix, uz pokrivenost više od 90%, u grupi pogodnoj za vakcinaciju, zabilježeno je smanjenje incidencije IPB-a izazvanog serotipovima sadržanim u vakcini (većinom zbog promjena u bolesti izazvanoj serotipom 7F) bez istovremenog porasta incidencije IPB-a izazvanog serotipovima koji nisu sadržani u vakcini. Sveukupno, incidencija IPB-a je bila 35/100 000 osoba-godine u kohortama izloženim vakcini Synflorix i 64/100 000 osoba-godine u onima izloženim 7-valentnoj vakcini Prevenar, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,03$ ). Iz opservacijskih ispitivanja ovog tipa ne može se izvoditi zaključak o izravnom odnosu uzročnik-činak.

#### 4. Podaci o imunogenosti

##### 4.1. Neinferiornost imunološkog odgovora naspram 7-valentne vakcine Prevenar

Ocjena potencijalne djelotvornosti protiv IPO-a prije davanja odobrenja se zasnivala na poređenju imunoloških odgovora na sedam serotipova zajedničkih vakcini Synflorix i drugoj pneumokoknoj konjugiranoj vakcini za koju je djelotvornost zaštite prethodno ocjenjivana (tj. 7-valentni Prevenar), prema preporukama SZO-a. Također su mjereni imunološki odgovori na dodatna tri serotipa u vakcini Synflorix.

U izravnom ("head-to-head") komparativnom ispitivanju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar pokazana je neinferiornost imunološkog odgovora na Synflorix, mjereno pomoću ELISA, za sve serotipove, osim za 6B i 23F (gornja granica 96,5% CI oko razlike između grupa >10%) (Tabela 6). Za serotipove 6B i 23F, 65,9%, odnosno 81,4% dojenčadi vakcinisanih u 2., 3. i 4 mjesecu postigli su prag antitijela (tj. 0,20  $\mu\text{g/ml}$ ) jedan mjesec nakon treće doze vakcine Synflorix naspram 79,0%, odnosno 94,1% dojenčadi nakon tri doze 7-valentne vakcine Prevenar. Klinički značaj ovih razlika nije jasan s obzirom da se, u dvostruko slijepom klaster-randomiziranom kliničkom ispitivanju, pokazalo da je Synflorix učinkovit protiv IPO uzrokovanog serotipom 6B (vidjeti Tabelu 1).

Postotak vakcinisanih koji su dosegli prag antitijela za tri dodatna serotipa u vakcini Synflorix (1, 5 i 7F) bio je redom, 97,3%, 99,0% odnosno 99,5% te je bio barem jednako dobar kao zbirni odgovor 7-valentnog Prevenara protiv 7 uobičajenih serotipova (95,8%).

**Tabela 6: Komparativna analiza 7-valentne vakcine Prevenar i vakcine Synflorix u postotku ispitanika s koncentracijom antitijela > 0,20  $\mu\text{g/ml}$  jedan mjesec nakon 3. doze**

Antitijela	SYNFLORIX		7-valent Prevenar		Razlika u % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valentni Prevenar minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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

Geometrijske srednje koncentracije antitijela (GMC - geometric mean concentrations) postignute nakon primovakcinacije vakcinom Synflorix, protiv sedam zajedničkih serotipova bile su niže od onih postignutih 7-valentnom vakcinom Prevenar. GMC-i prije doze revakcinacije (8 do 12 mjeseci nakon posljednje doze primovakcinacije) generalno su bili slični za obje vakcine. Nakon doze revakcinacije GMC-i postignuti uz Synflorix bili su niži za većinu serotipova zajedničkih sa 7-valentnom vakcinom Prevenar.

U istom ispitivanju, pokazalo se da nakon vakcinacije vakcinom Synflorix nastaju funkcionalna antitijela protiv svih serotipova iz vakcine. Za svaki od sedam zajedničkih serotipova, 87,7% do 100% vakcinisanih vakcinom Synflorix i 92,1% do 100% vakcinisanih 7-valentnom vakcinom Prevenar postigli su OPA titar  $\geq 8$  jedan mjesec nakon treće doze. Razlika između obje vakcine u postotku vakcinisanih s OPA titrima  $\geq 8$  bila je manja od 5% za sve zajedničke serotipove, uključujući 6B i 23F. Nakon primovakcinacije i revakcinacije geometrijski srednji titri (GMT - geometric mean titres) OPA antitijela postignuti uz Synflorix bili su niži od onih uz 7-valentni Prevenar za sedam zajedničkih serotipova, osim za serotip 19F.

Nakon primovakcinacije vakcinom Synflorix, postotak vakcinisanih koji za serotipove 1, 5 i 7F postižu OPA titar  $\geq 8$  bio je, redom, 65,7%, 90,9% i 99,6%, a nakon doze revakcinacije 91,0%, 96,3% i 100%. Veličina OPA odgovora za serotipove 1 i 5 bila je manja nego odgovor za svaki od ostalih serotipova. Implikacije ovih rezultata na zaštitnu djelotvornost nisu poznate. Odgovor na serotip 7F bio je u istom rasponu kao i za sedam zajedničkih serotipova u obje vakcine.

Također je dokazano da Synflorix inducira imunološki odgovor na unakrsno reaktivni serotip 19A sa 48,8% (95% CI: 42,9; 54,7) kod vakcinisanih koji su dostigli OPA titar  $> 8$  jedan mjesec nakon doze revakcinacije.

Primjena četvrte doze (doza revakcinacije) u drugoj godini života dovela je do anamnestičkog odgovora antitijela izmjerenog ELISA i OPA serotipove vakce i unakrsno reaktivni serotip 19A, pokazujući sposobnost izazivanja imunološke memorije nakon primarnog ciklusa s tri doze.

#### 4.2. Dodatni podaci o imunogenosti

##### Dojenčad od 6. sedmice do 6. mjeseca života

###### *Primarna imunizacija po šemi imunizacije od tri doze*

Tokom kliničkih studija procjenjivana je imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije po šemi od 3 doze (N=6941), primjenom različitih protokola (uključujući primjenu u dobi od 6-10-14 sedmica, 2-3-4, 3-4-5 ili 2-4-6 mjeseci starosti) kao i nakon četvrte doze (buster) (kod 5645 ispitanika) koja se davala najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije i od navršenih 9 mjeseci života nadalje. Generalno, uočeni su slični odgovori na vakcinu primjenom različitih protokola, iako su donekle jači imuni odgovori uočeni kod protokola 2-4-6 mjeseci.

###### *Primarna imunizacija po šemi imunizacije od dvije doze*

U kliničkim se ispitivanjima ocjenjivala imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije s 2 doze (u 470 ispitanika) prema različitim rasporedima (uključujući primjenu u dobi od 6-14 tjedana, 2-4 mjeseca ili 3-5 mjeseci) kao i nakon treće doze (docjepljivanja) (u 470 ispitanika) koja se davala najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije i od navršenih 9 mjeseci života nadalje.

U kliničkom se ispitivanju ocjenjivala imunogenost cjepiva Synflorix u primarno cijepjenih ispitanika u četiri europske zemlje. Iako nije bilo značajne statističke razlike između dvije grupe u procentima ispitanika sa koncentracijom antitijela  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), procenti ispitanika sa serotipovima 6B i 23F su bili niži nego za ostale serotipove vakcine (tabela 7 i tabela 8). Procenat ispitanika sa OPA titrom  $\geq 8$  u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od dvije doze u odnosu na ispitanike sa primarnom imunizacijom po šemi od tri doze je bio niži za serotipove 6B, 18C i 23F (prema redoslijedu 74,4%, 82,8%, 86,3% kod primarne imunizacije po dvodoznoj šemi, i 88,9%; 96,2%; 97,7% kod primarne imunizacije po šemi od tri doze.). Sveukupno, imuni odgovor do primjene buster doze u 11. mjesecu starosti je bio niži u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od dvije doze. Kod obje šeme imunizacije, bio je zapažen odgovor na primjenu buster doze koji ukazuje na primarnu imunizaciju za svaki serotip vakcine (tabela 7 i tabela 8). Nakon dodatne (buster doze), niži procenat osoba sa OPA titrom  $\geq 8$  je bio zapažen u grupi sa primarnom imunizacijom po dvodoznoj šemi za serotipove 5 (87,2% naspram 97,5% za grupe sa primarnom imunizacijom po dvodoznoj šemi) i 6B (81,1% naspram 90,3%), a svi ostali odgovori su bili uporedivi.

**Tabela 7: Procenti ispitanika u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od dvije doze sa koncentracijom antitijela  $\geq 0.20$   $\mu\text{g/ml}$  mjesec dana nakon primarne imunizacije i mjesec dana nakon primanja dodatne (buster) doze**

Antitijelo	≥0.20 µg/mL (ELISA)					
	Nakon primarne imunizacije			Nakon buster doze		
	%	95% CI		%	95%CI	
Anti-1	97.4	93.4	99.3	99.4	96.5	100
Anti-4	98.0	94.4	99.6	100	97.6	100
Anti-5	96.1	91.6	98.5	100	97.6	100
Anti-6B	55.7	47.3	63.8	88.5	82.4	93.0
Anti-7F	96.7	92.5	98.9	100	97.7	100
Anti-9V	93.4	88.2	96.8	99.4	96.5	100
Anti-14	96.1	91.6	98.5	99.4	96.5	100
Anti-18C	96.1	91.6	98.5	100	97.7	100
Anti-19F	92.8	87.4	96.3	96.2	91.8	98.6
Anti-23F	69.3	61.3	76.5	96.1	91.7	98.6

**Table 8: Procenti ispitanika u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od tri doze sa koncentracijom antitijela ≥ 0.20 µg/ml mjesec dana nakon primarne imunizacije i mjesec dana nakon primanja dodatne ( buster ) doze**

Antitijelo	≥0.20 µg/mL (ELISA)					
	Nakon primarne imunizacije			Nakon buster doze		
	%	95% CI		%	95%CI	
Anti-1	98.7	95.3	99.8	100	97.5	100
Anti-4	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-5	100	97.6	100	100	97.5	100
Anti-6B	63.1	54.8	70.8	96.6	92.2	98.9
Anti-7F	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-9V	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-14	100	97.6	100	98.6	95.2	99.8
Anti-18C	99.3	96.4	100	99.3	96.3	100
Anti-19F	96.1	91.6	98.5	98.0	94.2	99.6
Anti-23F	77.6	70.2	84.0	95.9	91.3	98.5

Za unakrsno reaktivni serotip 19A, zabilježene su slične geometrijske srednje koncentracije (GMCs) antitijela mjerena ELISA testom nakon primovakcinacije i nakon doze revakcinacije u rasporedu vakcinacije od 2 doze (0,14 µg/ml (95% CI: 0,12; 0,17) i 0,73 µg/ml (95% CI: 0,58; 0,92)) i rasporedu vakcinacije od 3 doze (0,19 µg/ml (95% CI: 0,16;0,24) i 0,87 µg/ml (95% CI: 0,69;1,11)). Postotak ispitanika s OPA titrima ≥ 8 i GMT-ima primijećenim nakon primovakcinacije i nakon doze revakcinacije bio je niži pri rasporedu od 2 doze u odnosu na raspored od 3 doze. U oba rasporeda primijećen je odgovor na revakcinaciju indikativan za primarnu imunizaciju.

Kliničke posljedice nižeg imunološkog odgovora nakon primarne i dodatne (buster ) vakcinacije zabilježenog kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po dvodoznoj šemi nisu poznate.

U kliničkom ispitivanju provedenom u Južnoafričkoj Republici ocjenjivala se imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije s 3 doze (u dobi od 6-10-14 tjedana) ili s 2 doze (u dobi od 6-14 tjedana) te primjene buster doze u dobi od 9-10 mjeseci. Nakon primarne vakcinacije, postotak ispitanika koji je postigao prag protutijela za serotipove sadržane u vakcini i OPA titre ≥8 bio je sličan kod rasporeda s 2 doze u odnosu na raspored s 3 doze, osim nižeg postotka OPA za serotip 14. Za većinu serotipova sadržanih u vakcini, GMC-i protutijela i OPA GMT-i bili su niži nakon rasporeda s 2 doze.

Za ukriženo reaktivni serotip 19A, u obje je skupine nakon primarne imunizacije opažen sličan postotak ispitanika koji su postigli prag protutijela i OPA titre ≥ 8 te sličan GMC protutijela i OPA GMT. Sveukupno je perzistencija imunološkog odgovora do primjene buster doze bila niža u skupini koja je primarno vakcinisana s 2 doze u odnosu na onu vakcinisanu s 3 doze za većinu serotipova sadržanih u vakcini, dok je za serotip 19A bila slična.

*Primjena buster doze u dobi od 9-10 mjeseci*

U ispitivanju provedenom u Južnoafričkoj Republici, buster doza primijenjena u dobi od 9-10 mjeseci potaknula je značajno povećanje GMC-a protutijela i OPA GMT-a za svaki serotip sadržan u vakcini kao i za serotip 19A i u skupini koja je primarno vakcinisana s 2 doze i u onoj vakcinisanoj s 3 doze, što ukazuje na primarni imunološki odgovor.

#### *Primjena buster doze u dobi od 9-12 mjeseci naspram 15-18 mjeseci*

Kliničko ispitivanje provedeno u Indiji, u kojem se ocjenjivala buster doza primijenjena u dobi od 9-12 mjeseci kod 66 djece odnosno u dobi od 15-18 mjeseci kod 71 djeteta, nakon primarne vakcinacije u dobi od 6-10-14 tjedana, nije ukazalo na razlike između skupina s obzirom na GMC-e protutijela. Opaženi su viši OPA GMT-i za većinu serotipova sadržanih u vakcini kao i za serotip 19A u skupini koja je primila buster dozu u dobi od 15-18 mjeseci. Međutim, klinički značaj tog nalaza nije poznat.

#### *Imunološka memorija*

U periodu praćenja nakon europskog ispitivanja koje je ocjenjivalo rasporede primovakcinacije od 2 doze odnosno 3 doze, dokazana je perzistencija antitijela u ispitanika u dobi od 36-46 mjeseci koji su primarno vakcinisani s 2 doze i potom primili dozu revakcinacije pri čemu je barem 83,7% ispitanika ostalo seropozitivno na serotipove sadržane u vakcini i na unakrsno reaktivni serotip 19A. U ispitanika koji su primarno vakcinisani s 3 doze i potom primili dozu revakcinacije, najmanje 96,5% ispitanika je ostalo seropozitivno na serotipove sadržane u vakcini i 86,4% na serotip 19A. Nakon jedne doze vakcine Synflorix, primijenjene tokom četvrte godine života kao provokacijska doza (engl. challenge dose), višestruko povećanje GMC-a antitijela mjenjenih ELISA testom i OPA GMT-a prije i nakon vakcinacije bilo je slično u ispitanika primarno vakcinisanih s dvije i u ispitanika primarno vakcinisanih s tri doze. Ovi rezultati ukazuju na imunološku memoriju u primarno vakcinisanih ispitanika za sve serotipove sadržane u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A.

#### Nevakcinisana dojenčad i djeca starija od 7 mjeseci

Imuni odgovor izazvan vakcinom Synflorix u prethodno nevakcinisane starije djece je procjenjivan u tri kliničke studije.

U prvom kliničkom ispitivanju procjenjivan je imunološki odgovor na serotipove sadržane u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A u djece starosti od 7 do 11 mjeseci života, 12 do 23 mjeseci života i od 2 do 5 godina:

- djeca starosti od 7. do 11. mjeseci života, su primala primarnu imunizaciju po šemi od 2 doze sa primjenom dodatne (buster) doze u drugoj godini života. Imuni odgovori nakon primjene dodatne (buster) doze vakcine u navedenoj starosnoj grupi bili su komparabilni sa odgovorom uočenim nakon primjene buster doze kod dojenčadi do 6. mjeseca života kod koje je primarna imunizacija kompletirana po šemi od tri doze.
- U djece starosti 12-23 mjeseca imuni odgovor koji je indukovao nakon primarne imunizacije vakcinom po šemi od dvije doze bio je komparabilan sa odgovorima dobivenim nakon primarne imunizacije po šemi od tri doze kod dojenčadi mlađe od šest mjeseci, osim za serotipove vakcine 18C i 19F, kao i serotip 19A za koje je odgovor bio jači u grupi djece starosti od 12 do 23 mjeseci života.
- U djece starosti od 2 do 5 godina koja su primala 1 dozu vakcine ELISA GMC nivoi antitijela bili su slični za 6, serotipova sadržanih u vakcini kao i serotip 19A u odnosu na one postignute nakon šeme vakcinacije dojenčadi mlađe od 6 mjeseci s 3 doze dok su bile niže za 4 serotipa sadržana u vakcini (serotipovi 1, 5, 14 i 23F). OPA GMT su bili slični ili viši nakon pojedinačne doze nego kod dojenčadi mlađe od 6 mjeseci koji su primili 3 doze primarne vakcinacije, osim za serotip 5.

U drugom kliničkom ispitivanju, jedna doza vakcine primijenjena četiri mjeseca nakon dvije doze u sklopu naknadno sprovedene propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije u dobi od 12-20 mjeseci dovela je do primjetnog povećanja ELISA GMC-a i OPA GMT-a (pri poređenju odgovora prije i nakon posljednje doze), što pokazuje da dvije doze u sklopu naknadno sprovedene propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije omogućava adekvatnu primarnu imunizaciju.

Treća klinička studija je pokazala da primjena dvije doze sa dvomjesečnim intervalom počevši od 36-46 mjeseci života je rezultirala povećanjem ELISA antitijela GMC i OPA GMT nego kod onih jedan mjesec nakon 3 doze primarne vakcinacije za svaki serotip vakcine i unakrsno reaktivni serotip 19A. Udio ispitanika sa ELISA koncentracijom  $\geq 20$   $\mu\text{g/ml}$  ili OPA titrom  $\geq 8$  za svaki serotip vakcine je bio uporediv ili veći u catch-up grupi nego kod dojenčadi pri primarnoj imunizaciji od 3 doze.

Dugotrajno prisustvo antitijela nije ispitivano nakon primarne imunizacije kod dojenčadi kod kojih je primjenjena i buster doza ili nakon primarne vakcinacije po šemi od dvije doze kod starije djece.

U jednoj kliničkoj studiji je dokazano da se vakcina Synflorix može bezbjedno primjeniti kao buster doza u drugoj godini života kod djece kod koje je primarna vakcinacija kompletirana po šemi od 3 doze sa 7-valentnom vakcinom Prevenar. Ovim ispitivanjem je dokazano da je imuni odgovor za 7 zajedničkih serotipova bio komparabilan sa onima dobijenim nakon primjene buster doze sedmovalentne vakcine Prevenar. Međutim, djeca kod koje je primarna vakcinacija kompletirana vakcinom Prevenar neće biti zaštićena od dodatnih serotiva koje sadrži vakcina Synflorix (1, 5, 7F). Stoga se ne može predvidjeti stepen i trajanje zaštite protiv invazivnog pneumokoknog oboljenja i otitisa media čiji su izazivači navedena tri serotipa, kod djece ove starosne grupe, nakon primjene jedne doze vakcine Synflorix.

#### **4.3. Imunološki podaci u prijevremeno rođenih dojenčadi**

Imunogenost Synflorix vakcine je procjenjivana kod izrazito prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijski period od 27-30 nedelje) (N=42), prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijski period od 31-36 nedelje) (N=82) i dojenčadi rođenih u predviđenom terminu (gestacijski period >36 nedelja) (N=132) prateći primarnu vakcinaciju od 3 doze u 2,4 i 6 mjesecu života. Imunogenost nakon četvrte doze (buster doze) od 15. do 18. mjeseca starosti je procjenjivana u 44 izrazito prijevremeno rođene dojenčadi perioda 27- 30 nedelje starosti, 69 prijevremeno rođenih gestacijskog perioda 31-36 nedelje i 127 dojenčadi rođenih u predviđenom terminu.

Mjesec dana nakon primarne vakcinacije (tj. nakon treće doze), za svaki serotip vakcine kod najmanje 92,7% osoba je postignuta ELISA koncentracija antitijela  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  i najmanje 81,7% su postigli OPA titre  $\geq 8$ , osim serotipa 1 (najmanje 58,8% sa OPA titrima  $\geq 8$ ). Slično su ustanovljena antitijela GMC i OPA GMT za svu dojenčad osim nižih antitijela GMC za serotipove 4,5, 9V i unakrsno reaktivni serotip 19A u izrazito prijevremeno rođene dojenčadi gestacijskog perioda 27-30 nedelje i serotipa 9V kod prijevremeno rođenih gestacijskog perioda 31-36 nedelje i nižeg OPA GMT za serotip 5 kod izrazito prijevremeno rođene dojenčadi gestacijskog perioda 27-30 nedelje. Klinička relevantnost za ove razlike je nepoznata.

Mjesec dana nakon primjene dodatne (buster) doze povećanje ELISA antitijela GMC i OPA GMT su bili zabilježeni za svaki serotip sadržan u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A, što ukazuje na imunološku memoriju. Slična niža, antitijela GMC i OPA GMT su bili zabilježeni za svu dojenčad osim niže OPA GMT za serotip 5 kod izrazito prijevremeno rođene dojenčadi. Sveobuhvatno, za svaki serotip sadržan u vakcini kod najmanje 97,6% osoba je dostignuta ELISA koncentracija antitijela  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  i kod najmanje 91,9% su dostignuti OPA titri  $\geq 8$ .

Evropska regulatorna agencija-EMA je odgodila obavezu podnošenja rezultata studija sa vakcinom Synflorix u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u bolestima izazvanim Streptococcus pneumoniae i u akutnom otitis media izazvanim Haemophilus influenzae (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

#### **4.4. Imunogenost u posebnim populacijama**

HIV-pozitivna (HIV+/+) dojenčad i HIV-negativna dojenčad koju su rodile HIV-pozitivne majke (HIV+/-)  
U kliničkom ispitivanju provedenom u Južnoafričkoj Republici ocjenjivala se imunogenost vakcine Synflorix nakon primarnog ciklusa cijepljenja s 3 doze (u dobi od 6, 10 i 14 tjedana) nakon kojeg je primijenjena buster doza (u dobi od 9 do 10 mjeseci), u 70 HIV-pozitivne (HIV+/+) dojenčadi, 91 HIV-negativnog dojenčeta koje je rodila HIV-pozitivna majka (HIV+/-) i 93 HIV-negativna dojenčeta koje je rodila HIV-negativna majka (HIV-/-). Smjela su se uključiti samo HIV+/+ dojenčad u stadiju 1 (bez simptoma) ili stadiju 2 (blagi simptomi) prema klasifikaciji SZO-a.

Za većinu serotipova sadržanih u vakcini, usporedbe nisu ukazale na razlike u imunološkom odgovoru nakon primarne vakcinacije između skupina HIV+/+ i HIV-/- kao ni između skupina HIV+/- i HIV-/-, osim trenda prema nižem postotku ispitanika koji su postigli OPA titre  $\geq 8$  i niže OPA GMT-e u skupini HIV+/+. Klinički značaj tog nižeg OPA odgovora nakon primarne vakcinacije nije poznat. Za ukriženo reaktivni serotip 19A, rezultati nisu ukazali na razlike između skupina s obzirom na ELISA GMC-e protutijela i OPA GMT-e.



Buster doza vakcine Synflorix u HIV+/+ i HIV+/- dojenčadi potaknula je robusan porast ELISA GMC-a protutijela i OPA GMT-a za svaki serotip sadržan u vakcini kao i za serotip 19A, što ukazuje na primarni imunološki odgovor. Za većinu serotipova sadržanih u vakcini kao i za serotip 19A, usporedbe skupina nisu ukazale na razlike u ELISA GMC-ima protutijela i OPA GMTima nakon primjene buster doze između skupina HIV+/+ i HIV-/- kao ni između skupina HIV+/- i HIV-/-.

Rezultati za protein D upućivali su na to da su imunološki odgovori nakon primarne vakcinacije i nakon primjene buster doze usporedivi između skupina.

U svakoj je skupini perzistencija imunološkog odgovora opažena u dobi od 24 -27 mjeseci, tj. do 15 mjeseci nakon docjepljivanja.

#### Djeca s anemijom srpastih stanica

U kliničkom ispitivanju provedenom u Burkini Faso ocjenjivala se imunogenost vakcine Synflorix primijenjene u 146 djece s anemijom srpastih stanica (bolest hemoglobina SS, bolest hemoglobina SC ili  $\beta$ -talasemija) u usporedbi s 143 djece uparene po dobi bez anemije srpastih stanica. Među djecom s anemijom srpastih stanica, 48 djece mlađe od 6 mjeseci primilo je primarnu vakcinaciju u dobi od 8, 12 i 16 sedmica te buster dozu u dobi od 9-10 mjeseci; 50 djece u dobi od 7-11 mjeseci te 48 djece u dobi od 12-23 mjeseca započelo je naknadnu provedbu nakon propuštene ili odgođene imunizacije sukladno svojoj dobi. Čini se da anemija srpastih stanica nije utjecala na imunološki odgovor na Synflorix, tj. niti na jedan od serotipova sadržanih u cjepivu, serotip 19A kao ni na protein D.

#### **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Ne zahtjeva se procjena farmakokinetičkih karakteristika za vakcine.

#### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja sa 11-valentnom formulacijom vakcine reprezentativnom za vakcinu Synflorix, nije ukazala na poseban rizik primjene kod ljudi, na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbjednosne farmakologije i ispitivanja toksičnosti kod pojedinačnih i ponovljenih doza.

### **6. FARMACEUTSKI PODACI**

#### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid.  
Voda za injekcije

Za podatke o adsorbensu vidjeti poglavlje 2.

#### **6.2. Inkompatibilnost**

U nedostatku studija kompatibilnosti, vakcina se ne smije miješati sa drugim medicinskim proizvodima.

#### **6.3. Rok trajanja**

4 godine

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Čuvati u frižideru, na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju kako bi se vakcina zaštitila od svjetlosti.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Staklena bočica

0.5 ml suspenzije za injekciju u staklenoj bezbojnoj bočici (staklo tip I), sa zatvaračem (hlorobutil guma). Pakovanje sa deset bočica.

Napunjena šprica

0.5 ml suspenzije za injekciju u napunjenoj šprici uz dodatak igle.

#### **6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka**

Staklena bočica

Bijeli talog sa bistrim, bezbojnim supernatantom (sadržaj iznad taloga) se može uočiti tokom čuvanja u bočici. Ovo ne predstavlja znak kvarenja vakcine.

Sadržaj napunjene bočice prije primjene vakcine treba ispitati vizuelno kako prije, tako i nakon mućkanja na prisustvo stranih čestica i/ili neuobičajene fizičke pojave. Ukoliko se bilo šta od ovoga uoči, vakcinu treba baciti.

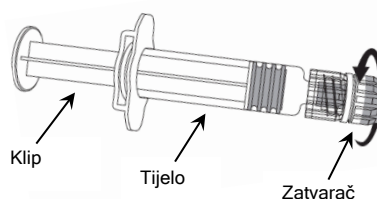
Vakcina treba da dostigne sobnu temperaturu prije primjene.

Vakcinu treba dobro promućkati prije upotrebe.

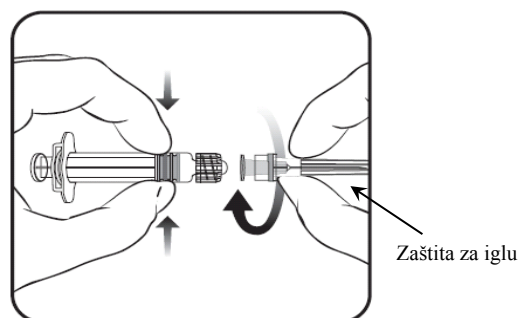
### Napunjena šprica

#### Upute za primjenu vakcine

1. Držeći tijelo šprice u jednoj ruci (izbjegavati držanje za klip), odvijte zatvarač šprice okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



2. Da biste pričvrstili iglu na špricu, okrećite iglu u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.



3. Odstranite zaštitu za iglu što ponekad može ići malo teže.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Primjenjuje se u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Wellcome Limited, Great West Road 980, Brentford, Middlesex, Velika Britanija

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet):**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart,  
Belgija

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Parc de la Noire Epine  
Rue Fleming 20  
1300 Wavre  
Belgija

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue des Aulnois 637  
59230 Saint-Amand-Les-Eaux  
Francuska

**Nositelj dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka u BiH:**

GlaxoSmithKline d.o.o., Zmaja od Bosne 7-7a, Sarajevo, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**SYNFLORIX**, suspenzija za injekciju, 10 staklenih bočica po 0.5 ml suspenzije za injekcije, u kutiji: 04-07.3-2-3648/15 od 15.12.2015.

**SYNFLORIX**, suspenzija za injekciju, 1 napunjeni injekcioni špric sa iglom (0.5 ml suspenzije za injekciju), u kutiji: 04-07.3-2-3647/15 od 15.12.2015.