

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Synflorix® (1 mikrogram+3 mikrograma+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+3 mikrograma+3 mikrograma+1 mikrogram)/0,5mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza vakcine (0,5 mL) sadrži:

S. pneumoniae polisaharid serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrograma
S. pneumoniae polisaharid serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
S. pneumoniae polisaharid serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrograma
S. pneumoniae polisaharid serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrograma
S. pneumoniae polisaharid serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

<sup>1</sup>adsorbovan na aluminijum-fosfat

ukupno 0,5 mg Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>konjugovan na protein D (dobijen iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*) 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 mikrograma

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Vakcina je zamućena, bela suspenzija.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Synflorix namenjena je za aktivnu imunizaciju protiv invazivnih bolesti, pneumonije i akutnog *otitis media*, uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*, kod odojčadi i dece uzrasta od 6 nedelja do navršene 5. godine života. Videti odeljke 4.4. i 5.1. za podatke o zaštiti od specifičnih pneumokoknih serotipova.

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

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Imunizacija vakcinom Synflorix mora da se zasniva na zvaničnim preporukama.

### **Odojčad od 6. nedelje do 6. meseca života**

#### Primarna imunizacija po šemi od tri doze

Sa ciljem obezbeđenja optimalne zaštite, preporučuje se imunizacija po šemi od četiri doze vakcine Synflorix, svaka od 0,5 mL. Primarna imunizacija se sastoji od tri doze, sa primenom prve doze obično u uzrastu od 2 meseca i sa intervalom između pojedinačnih doza vakcine od najmanje mesec dana. Prva doza se može primeniti najranije u uzrastu od 6 nedelja. Preporučuje se primena buster doze (četvrta doza) najmanje 6 meseci po kompletiranju primarne imunizacije, a može se primeniti od navršenih 9 meseci pa nadalje (poželjno je da bude između 12. i 15. meseca života) (videti odeljak 4.4 i 5.1).

#### Primarna imunizacija po šemi od dve doze

Alternativno, kada se vakcina Synflorix primenjuje kao deo rutinskog programa imunizacije dece, može se primeniti po šemi imunizacije od 3 doze vakcine Synflorix, svaka od 0,5 mL. Prva doza vakcine se može primeniti počevši najranije u uzrastu od 6 nedelja dok se druga doza vakcine primenjuje 2 meseca nakon primene prve doze. Preporučuje se primena buster doze (treća doza) najmanje 6 meseci po kompletiranju primarne imunizacije i može se primeniti u uzrastu od navršenih 9 meseci pa nadalje (poželjno je da bude između 12. i 15. meseca života) (videti odeljak 5.1).

### **Prevremeno rođena deca (rođena između 27. i 36. gestacione nedelje)**

Kod prevremeno rođene dece, rođene najranije nakon 27. gestacione nedelje preporučena šema imunizacije se sastoji od četiri doze vakcine Synflorix, svaka od 0,5 mL. Primarna imunizacija se sastoji od tri doze, sa primenom prve doze u 2. mesecu života i sa intervalom između pojedinačnih doza vakcine od najmanje mesec dana. Preporučuje se primena buster doze (četvrta doza) najmanje 6 meseci po kompletiranju primarne imunizacije (videti odeljak 4.4 i 5.1).

### **Nevakcinisana odojčad i deca uzrasta od $\geq 7$ meseci**

- odojčad uzrasta od 7. do 11. meseca života: vakcinacija se sprovodi po šemi od dve primarne doze vakcine Synflorix od 0,5 mL, sa razmakom od najmanje mesec dana između pojedinačnih doza vakcine. Preporučuje se primena buster doze (treća doza) u drugoj godini života, sa razmakom od najmanje dva meseca po kompletiranju primarne imunizacije.
- deca uzrasta od 12 meseci do 5 godina. Vakcinacija se sprovodi po šemi od dve doze vakcine Synflorix od 0,5 mL, sa razmakom od najmanje dva meseca između pojedinačnih doza.

Preporučuje se da deca koja su kao prvu dozu primila vakcinu Synflorix i kompletiraju vakcinaciju navedenom vakcinom.

### **Posebne populacije**

Pojedincima koji imaju predispozicije za invazivne pneumokokne bolesti (kao što su infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV), oboljenje srpastih ćelija (SCD) ili disfunkciju slezine) vakcina Synflorix se može davati prema gore navedenoj šemi, sa izuzetkom da se šema od tri doze treba dati kao primarna vakcinacija kod novorođenčadi sa početkom vakcinacije od 6. nedelje do 6. meseca života (videti odeljke 4.4 i 5.1).

### **Pedijatrijska populacija**

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene vakcine Synflorix kod dece starije od 5 godina.

#### Način primene

Vakcinu Synflorix treba primeniti putem intramuskularne injekcije. Preporučuje se primena vakcine u anterolateralni predeo butine kod odojčadi ili deltoidni mišić nadlaktice kod dece.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci vakcine navedenih u odeljku 6.1, ili na bilo koji od proteinskih nosača.

Kao i kod drugih vakcina, primenu vakcine Synflorix treba odložiti kod osoba koje imaju teško akutno febrilno oboljenje. Međutim, prisustvo lakše infekcije, kao što je nazeb, ne treba da bude razlog odlaganja primene vakcine.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Praćenje

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti broj serije i naziv primenjenog leka.

##### Pre imunizacije

Kao i kod ostalih vakcina koje se primenjuju injekciono, neophodno je da adekvatna medicinska terapija i praćenje budu dostupni za slučaj pojave anafilaktičke reakcije, koja se retko javlja nakon primene vakcine.

Tokom primarne imunizacije prevremeno rođene dece (rođenih pre ili u 28. gestacionoj nedelji) i onih sa anamnezom respiratornog imaturiteta, 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 primene vakcine u ovoj grupi odojčadi, vakcinacija ne sme biti uskraćena ili odložena.

Vakcina Synflorix se ni pod kojim uslovima ne sme primeniti intravaskularno ili intradermalno. Ne postoje podaci o subkutanoj primeni vakcine Synflorix.

Sinkopa (nesvestica) može se javiti kod dece uzrasta od 2 godine, nakon primene ili čak pre primene bilo koje vakcine, kao psihogena reakcija na injekcionu iglu. Veoma je važno da okruženje bude bezbedno, kako bi se izbegle povrede u slučaju pojave nesvestice.

Kao i druge vakcine koje se primenjuju intramuskularno, tako i vakcinu Synflorix treba uz oprez primenjivati kod dece sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije, pošto kod ove dece može doći do krvarenja nakon intramuskularne primene vakcine.

##### Informacije o zaštiti koju pruža vakcina

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

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

Kao i kod ostalih vakcina, može se desiti da vakcina Synflorix neće pružiti zaštitu svojoj vakcinisanoj deci protiv invazivne pneumokokne bolesti, pneumonije ili otitis media izazvanih serotipovima koji se nalaze u vakcini i unakrsno reaktivnim serotipom 19A. Osim toga, s obzirom na to da otitis media i pneumonija mogu biti prouzrokovani velikim brojem mikroorganizama, a koji nisu serotipovi *Streptococcus pneumoniae* koji se nalaze u vakcini, očekuje se da ukupna zaštita protiv navedenih oboljenja bude ograničena i značajno niža

od zaštite protiv invazivne bolesti uzrokovane serotipovima koji se nalaze u vakcini i serotipom 19A. (videti odeljak 5.1).

U kliničkim studijama vakcina Synflorix je indukovala imunološki odgovor na svih deset serotipova koji ulaze u sastav vakcine, ali se intenzitet odgovora razlikovao između serotipova. Funkcionalni imunski odgovor na serotipove 1 i 5 bio je niži po intenzitetu nego odgovor na sve ostale serotipove zastupljene u vakcini. Nije poznato da li će ovakav niži funkcionalni imunski odgovor protiv serotipova 1 i 5 rezultirati sniženom protektivnom efikasnošću za invazivne bolesti, pneumoniju ili otitis media izazvanih ovim serotipovima (videti odeljak 5.1).

Vakcinu Synflorix treba primeniti po šemi imunizacije koja odgovara uzrastu deteta u trenutku započinjanja vakcinacije (videti odeljak 4.2).

#### Imunosupresivna terapija i imunodeficijencija

Deca sa narušenim imunskim odgovorom, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog defekta, HIV infekcije, prenatalne ekspozicije antiretrovirusnoj terapiji i/ili virusu HIV-a, ili drugih razloga mogu imati smanjeni odgovor antitela na vakcinaciju.

Podaci o bezbednosti i imunogenosti su dostupni za decu zaraženu HIV-om (asimptomatski ili sa blagim simptomima prema WHO klasifikaciji), za HIV negativnu novorođenčad čije su majke HIV pozitivne, za decu sa oboljenjem srpastih ćelija i decu sa disfunkcijom slezine (videti odeljke 4.8 i 5.1). Podaci o bezbednosti i imunogenosti za vakcinu Synflorix nisu dostupni za pojedince iz drugih imonokompromitovanih grupa tako da bi vakcinaciju trebalo razmotriti na individualnoj osnovi (videti odeljak 4.2).

Primena pneumokokne konjugovane vakcine nije zamena za primenu 23 valentnih pneumokoknih polisaharidnih vakcina kod dece uzrasta od  $\geq 2$  godine sa oboljenjima (poput anemije srpastih ćelija, asplenije, HIV infekcije, hronične bolesti ili koja imaju druga imonokompromitovana stanja) koja ih čine podložnijima invazivnim bolestima uzrokovanim bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. Kad god se to preporučuje, rizična deca uzrasta od  $\geq 24$  meseca koja su već primila primarni ciklus vakcine Synflorix moraju primiti 23 valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu. Razmak između primene pneumokokne konjugovane vakcine (Synflorix) i 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine ne treba da bude kraći od 8 nedelja. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali da li primena pneumokokne polisaharidne vakcine kod dece koja su prethodno primila vakcinu Synflorix može imati za posledicu smanjeni odgovor na dalje doze pneumokokne polisaharidne ili pneumokokne konjugovane vakcine.

#### Profilaktička primena antipiretika

Profilaktička primena antipiretika pre ili neposredno nakon vakcinacije može smanjiti incidencu i intenzitet postvakcinalnih febrilnih reakcija. Klinički podaci dobijeni za paracetamol i ibuprofen ukazuju da profilaktička upotreba paracetamola može smanjiti povišenu telesnu temperaturu, dok je profilaktička primena ibuprofena imala ograničeni efekat u sniženju povišene telesne temperature. Klinički podaci ukazuju da paracetamol može smanjiti imunski odgovor na vakcinu Synflorix. Međutim, klinički značaj ovog opažanja - ostaje nepoznat.

Profilaktička primena antipiretika se preporučuje:

- kod sve dece kod koje se vakcina Synflorix primenjuje istovremeno sa celoćelijskom vakcinom protiv pertusisa, zbog veće zastupljenosti febrilnih reakcija (videti odeljak 4.8)
- kod dece koja boluju od epilepsije ili sa febrilnim konvulzijama u anamnezi.

Terapiju antipireticima treba započeti u skladu sa zvaničnim preporukama.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Istovremena primena sa drugim vakcinama

Vakcina Synflorix može se primeniti istovremeno sa bilo kojom od sledećih monovalentnih ili kombinovanih vakcina [uključujući DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: difterija-tetanus-pertusis acelularna (DTPa), vakcina protiv hepatitisa B (HBV), inaktivisana polio vakcina (IPV), vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), difterija-tetanus-pertusis celularna vakcina (DTPw), vakcina protiv morbila, zauški i rubele (MMR), vakcina protiv varičele (V), meningokokne konjugovane vakcine serogrupe C (CRM<sub>197</sub> i TT konjugati), meningokokne konjugovane vakcine serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugati), oralna polio vakcina (OPV) i oralna vakcina protiv rotavirusa. Različite vakcine koje se primenjuju injekciono, uvek treba davati na različitim injekcionim mestima.

Kliničke studije pokazale su da imunski odgovori i bezbednosni profili vakcina koje se primenjuju istovremeno sa vakcinom Synflorix nisu kompromitovani, sa izuzetkom odgovora na inaktivisani poliovirus tip 2, za koji su dobijeni neujednačeni rezultati u različitim studijama (seroprotekcija je varirala od 78% do 100%). Osim toga, kada se meningokokne konjugovane vakcine serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugati) primene istovremeno sa buster dozom vakcine Synflorix tokom druge godine života kod dece koja su primarno vakcinisana vakcinom Synflorix prema rasporedu od 3 doze, za samo jedan pneumokokni serotip (18 C) primećene su niže vrednosti geometrijske srednje koncentracije (GMC) antitela i geometrijskog srednjeg titra u opsonofagocitnom testu (OPA GMT). Ova istovremena primena nije uticala na preostalih devet pneumokoknih serotipova. Uočeno je pojačanje odgovora antitela na antigene Hib-TT konjugata, difterije i tetanusa. Klinički značaj navedenih zapažanja nije poznat.

### Istovremena primena sa sistemskim imunosupresivnim lekovima

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

### Primena uz profilaktičko davanje antipiretika

Klinički podaci ukazuju da profilaktička primena paracetamola, koji se koristi da smanji učestalost mogućih febrilnih reakcija nakon primene vakcine, može smanjiti imunski odgovor na vakcinu Synflorix. Međutim, klinički značaj pomenutih zapažanja nije poznat. Videti odeljak 4.4.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

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

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nije relevantno.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažeti prikaz bezbednosnog profila

Procena bezbednosti vakcine Synflorix zasnovana je na kliničkim studijama u kojima je primenjeno 63 905 doza vakcine Synflorix, u vidu primarne imunizacije kod 22 429 zdrave dece i 137 prevremeno rođenih beba. Pored toga, vakcinu Synflorix, u vidu dodatne buster doze primilo je 19 466 dece i 116 prevremeno rođenih beba, u drugoj godini života.

Takođe, bezbednost vakcine Synflorix procenjena je i kod 435 dece uzrasta 2-5 godina koja prethodno nisu vakcinisana, od kojih je 285 primilo dve doze vakcine Synflorix.

U svim kliničkim ispitivanjima, vakcina Synflorix primenjivana je istovremeno sa drugim preporučenim dečijim vakcinama.

Kod odojčadi, najčešće neželjene reakcije primećene nakon primarne imunizacije bile su crvenilo na mestu primene i iritabilnost, koje su se pojavile nakon primene približno 41% i 55% svih doza, retrospektivno. Nakon buster vakcinacije, najčešće neželjene reakcije bile su bol na mestu primene i iritacija, koje su se ispoljile u približno 51% i 53% slučajeva. Većina navedenih reakcija bile su blage do umerene po intenzitetu i nisu dugo trajale.

Nije uočeno povećanje učestalosti niti ozbiljnosti neželjenih reakcija, nakon davanja narednih doza vakcine u primarnoj imunizaciji.

Nakon primarne vakcinacije kod dece mlađe od 12 meseci, lokalna reaktogenost bila je slična kao i kod dece starije od 12 meseci života, osim za bol na mestu uboda, čija se incidenca povećavala sa uzrastom deteta (osećaj bola zabeležen je kod > 39% dece mlađe od 12 meseci i kod > 58% dece starije od 12 meseci života).

Nakon primene dodatne doze vakcine tokom buster vakcinacije kod dece starije od 12 meseci, pojava reakcije na mestu davanja injekcije verovatnija je nego nakon primene serije doza vakcine tokom primarne vakcinacije kod odojčadi.

Nakon propuštene/odložene (*catch-up*) vakcinacije kod dece uzrasta 12-23 meseci, urtikarija je prijavljena povremeno, i to sa većom učestalošću nego nakon primarne i buster vakcinacije kod odojčadi.

Reaktogenost je bila veća kod dece koja su istovremeno primila celularnu (*whole cell*) vakcinu protiv pertusisa. U kliničkoj studiji deca su primila bilo vakcinu Synflorix (N=603) ili 7-valentnu vakcinu Prevenar (N=203) istovremeno sa DTPw vakcinom (celularna). Nakon kursa primarne vakcinacije, povišena temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i  $> 39^{\circ}\text{C}$  zabeležena je (istim redom) kod 86,1% i 14,7% dece koja su primila vakcinu Synflorix i 82,9% i 11,6% dece koja su primila 7-valentnu vakcinu Prevenar.

U komparativnim kliničkim studijama, incidenca ispoljavanja lokalnih i opštih neželjenih događaja primećenih u toku 4 dana od primene svake doze vakcine Synflorix, kretala se u istom opsegu kao i nakon vakcinacije 7-valentnom vakcinom Prevenar.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije (kod svih starosnih grupa) za koje se smatra da su barem moguće povezane sa vakcinacijom, grupisane su prema učestalosti.

Učestalost prijavljivanja neželjenih reakcija označena je kao:

Veoma često: ( $\geq 1/10$ )

Često: (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno: (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko: (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko: ( $< 1/10000$ )

Unutar svake učestalosti grupe neželjenih reakcija su prikazane po redu opadajuće ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<b>Klinička ispitivanja</b>		
Imunski poremećaji	Retko	Alergijske reakcije (kao što su ekcem, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, ekcem)
	Veoma retko	Angioedem

Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Razdražljivost
	Povremeno	Neuobičajen plač
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Pospanost
	Retko	Konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Kawasaki-jeva bolest
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Apnea kod prevremeno rođenih beba (rođenih pre 28. gestacione nedelje) (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Dijareja, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Osip
	Retko	Urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Visoka telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , izmerena rektalno (do 2. godine života), bol, crvenilo, otok na mestu primene vakcine.
	Često	Visoka telesna temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ , izmerena rektalno (do 2. godine života), reakcije na mestu primene kao što su induracija (otvrdnjavanje).
	Povremeno	Reakcije na mestu primene kao hematoma na mestu uboda, hemoragija i stvaranje nodusa
<i>Neželjene reakcije dodatno prijavljene nakon davanja buster doze u primarnoj imunizaciji i/ili nakon propuštene/odložene vakcinacije:</i>		
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Glavobolja (od 2. do 5. godine života)
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina (od 2. do 5. godine života)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Visoka telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ izmerena rektalno (od 2. do 5. godine života)
	Povremeno	Visoka telesna temperatura: $> 40^{\circ}\text{C}$ izmerena rektalno (do 2. godine života), visoka telesna temperatura: $> 39^{\circ}\text{C}$ izmerena rektalno (od 2. do 5. godine života), difuzno oticanje ekstremiteta u koji je primenjena vakcina, koje ponekad uključuje i susjedni zglob, reakcije na mestu primene, svrab.
<b>Postmarketinško iskustvo</b>		
Imunski poremećaji	Veoma retko	Anafilaksa
Poremećaji nervnog sistema	Retko	Hipotonično-hiporesponzivna epizoda

### Posebne populacije

Bezbednost vakcine Synflorix je ispitivana kod 83 odojčeta koja su HIV pozitivna (HIV +/+) (asimptomatski ili sa blagim simptomima prema klasifikaciji SZO), 101 odojčeta koja su HIV negativna, a koja su rodile HIV pozitivne majke (HIV+/-) i 50 odojčadi sa anemijom srpastih ćelija (SCD), koja su primila primarnu imunizaciju. Od njih je 76, 96 odnosno 49 primilo buster dozu. Bezbednost vakcine Synflorix je takođe ispitana kod 50 dece sa SCD koja su počela vakcinaciju u 7-11 mesecu života, svi oni su primili buster dozu, i kod 50 dece sa SCD koja su počela vakcinaciju u 12-23 mesecu života. Rezultati ukazuju na uporedivu reaktogenost i bezbedonosni profil vakcine Synflorix između navedenih visoko rizičnih grupa i zdrave dece.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nije zabeležen slučaj predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Vakcine protiv pneumokoka

**ATC šifra:** J07AL52

### 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% invazivne pneumokokne bolesti (IPB) kod dece mlađe od 5 godina. U navedenoj starosnoj grupi, serotipovi 1, 5 i 7F odgovorni su za 3,3% do 24,1% IPB-a, u zavisnosti od zemlje i vremena sprovođenja istraživanja.

Pneumonija različite etiologije je vodeći uzrok morbiditeta dece i mortaliteta uopšte. U prospektivnim kliničkim ispitivanjima, procenjeno je da je *Streptococcus pneumoniae* odgovoran za 30-50% slučajeva pneumonije.

Akutni *otitis media* (AOM) je česta bolest u dečijem dobu sa različitom etiologijom. Bakterije mogu biti uzrok od 60% do 70% kliničkih epizoda AOM. *Streptococcus pneumoniae* i netipizirani *Haemophilus influenzae* (NTHi) su najčešći izazivači bakterijskog AOM na svetskom nivou.

### Efikasnost i efektivnost u kliničkim ispitivanjima

U velikom dvostruko slepom, klaster-randomizovanom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III/IV sprovedenom u Finskoj (FinIP), deca su bila randomizovana u 4 grupe prema dvodoznoj šemi vakcinacije [primarna imunizacija sa 2 doze (u 3. i 5. mesecu života) ili 3 doze (u 3., 4. i 5. mesecu života) a zatim buster doza počev od 11 meseca života]. Deca su primila ili Synflorix (2/3 klastera) ili vakcinu protiv hepatitisa kao kontrolu (1/3 klastera). U kohortama sa naknadnom primenom propuštene ili odložene imunizacije, deca koja su prvu dozu vakcine primila u uzrastu od 7. do 11. meseca, primila su vakcinu Synflorix ili vakcinu protiv hepatitisa B kao kontrolu prema rasporedu primarne imunizacije sa 2 doze, a nakon toga i buster dozu, dok su deca koja su prvu dozu vakcine primila u uzrastu 12-18 meseci primila 2 doze vakcine Synflorix ili vakcine protiv hepatitisa A kao kontrolu. Prosečno vreme praćenja od prve vakcinacije iznosilo je 24 do 28 meseci za invazivnu bolest i bolnički dijagnostikovanu pneumoniju. U izdvojenom ispitivanju odojčad su



praćena do približno 21. meseca života s ciljem ocenjivanja uticaja na nazofaringealno kliconoštvo i AOM koji su prijavili roditelji, a dijagnostikovao lekar.

U velikom, randomizovanom, dvostruko slepom kliničkom ispitivanju faze III (kliničko ispitivanje *otitisa media* i pneumonije [*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study* - COMPAS]) sprovedenom u Argentini, Panami i Kolumbiji, zdrava odojčad uzrasta od 6 do 16 nedelja primila su ili Synflorix ili vakcinu protiv hepatitisa B kao kontrolu u 2., 4. i 6. mesecu života, nakon čega im je u uzrastu od 15 do 18 meseci primenjen ili Synflorix ili vakcina protiv hepatitisa A kao kontrola.

Invazivna pneumokokna bolest (koja uključuje sepsu, meningitis, bakterijsku pneumoniju i bakterijemiju)

*Efektivnost/efikasnost u kohorti odojčadi mlađe od 7 meseci u trenutku uključivanja*

Efektivnost ili efikasnost vakcine (VE) je pokazana u prevenciji kulturom potvrđene IPB, uzrokovane pneumokoknim serotipovima prisutnim u vakcini kada je vakcina Synflorix data odojčadi prema rasporedu 2+1 ili 3+1 u FinIP studiji ili 3+1 u ispitivanju COMPAS (videti Tabelu 1).

**Tabela 1: Broj slučajeva IPB uzrokovanih serotipovima zastupljenim u vakcini i efektivnost (FinIP) ili efikasnost (COMPAS) vakcine kod odojčadi mlađe od 7 meseci u trenutku uključivanja u ispitivanje koja su primila najmanje jednu dozu vakcine (ukupna kohorta vakcinisane odojčadi)**

Tip IPB	FinIP					COMPAS		
	Broj slučajeva IPB			VE (95% IP)		Broj slučajeva IPB		VE (95% IP)
	Synflorix 3+1 raspored	Synflorix 2+1 raspored	Kontrola <sup>(2)</sup>	3+1 raspored	2+1 raspored	Synflorix 3+1 raspored	Kontrola	3+1 raspored
N	N	N	N			N		
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
Serotip IPB zastupljen u vakcini <sup>(1)</sup>	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 IPB	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotip 14 IPB	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPB - Invazivna pneumokokna bolest

VE - Efektivnost vakcine (FinIP) ili efikasnost (COMPAS)

N - broj ispitanika po grupi

IP - interval pouzdanosti

(1) U ispitivanju FinIP, osim za serotipove 6B i 14 slučajevi IPB sa kulturom potvrđenim serotipovima zastupljenim u vakcini uključujući 7F ( 1 slučaj u Synflorix 2+1 klasterima), 18C, 19F i 23F (po 1 slučaj od svakog u kontrolnim klasterima). U ispitivanju COMPAS pored serotipova 6B i 14 u kontrolnoj grupi i pronađeni serotipovi 5 (2 slučaja), 18C (4 slučaja) i 23F (1 slučaj).

(2) 2 grupe kontrolnih klastera odojčadi su objedinjene

(3) p-vrednost<0,0001

(4) p-vrednost=0,0009

(5) u kohorti prema protokolu (engl. *according-to-protocol*, ATP) VE je bila 100% (95% IP: 74,3-100; 0 naspram 16 slučajeva)

U ispitivanju FinIP, sveukupna efektivnost/efikasnost vakcine protiv kulturom potvrđene IPB bila je 100% (95% IP; 85,6-100,0; 0 u odnosu na 14 slučajeva) za raspored 3+1, 85,8% (95% IP; 49,1-97,8; 2 u odnosu na 14 slučajeva) za raspored 2+1 i 93,0% (95% IP; 74,9-98,9; 2 u odnosu na 14 slučajeva) nezavisno od šeme primarne imunizacije. U ispitivanju COMPAS, sveukupna efektivnost/efikasnost vakcine iznosila je 66,7% (95% IP, 21,8-85,9; 7 naspram 21 slučaja).

#### *Efektivnost nakon propuštene ili odložene imunizacije*

Među 15 447 dece u vakcinisanim kohortama nakon propuštene ili odložene imunizacije, nije bilo kulturom potvrđenih slučajeva IPB u grupama koje su primile vakcinu Synflorix dok je u kohornim grupama zabeleženo 5 slučajeva IPB izazvanih serotipovima prisutnim u vakcini (serotipovi 4, 6B, 7F, 14 i 19F).

#### Pneumonija

Efikasnost protiv pneumonije procenjena je u kliničkom ispitivanju COMPAS. Srednja vrednost trajanja perioda praćenja ATP kohorte, od 2. nedelje nakon primene treće doze bila je 23 meseca (u opsegu od 0 do 34 meseca) za interim analizu i 30 meseci (u opsegu od 0 do 44 meseca) za analizu na kraju kliničkog ispitivanja. Na kraju perioda praćenja interim analize ili kliničkog ispitivanja ATP kohorte, prosečan uzrast je bio 29 meseci (u opsegu od 4 do 41 mesec) i 36 meseci (u opsegu od 4 do 50 meseci), respektivno. Procenat osoba koje su primile buster dozu u ATP kohorti, iznosio je 92,3% u obe analize.

Efikasnost vakcine Synflorix protiv prvih epizoda vanbolnički stečene pneumonije (*Community Acquired Pneumonia* - CAP) sa verovatnim bakterijskim uzročnikom, koja se javlja od 2. nedelje nakon primene 3. doze vakcine, pokazana je u ATP kohorti (p vrednost  $\leq 0,002$ ) u interim analizi (vođena događajima; primarni cilj).

CAP sa verovatnim bakterijskim uzročnikom (B-CAP) su definisane kao radiološki potvrđeni slučajevi CAP bilo sa alveolarnom konsolidacijom/pleuralnom efuzijom na rendgenskom snimku pluća ili bez alveolarnih infiltrata, ali sa vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP)  $\geq 40$  mg/L.

Rezultati efikasnosti vakcine protiv B-CAP zabeleženi u interim analizi prikazani su u tabeli niže (tabela 2).

**Tabela 2: Brojevi i procenti osoba sa prvim epizodama B-CAP koje su se javile od 2. nedelje nakon primene 3. doze vakcine Synflorix ili kontrolne vakcine i efikasnost 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% IP: 7,7; 34,2)

N - broj osoba po grupi

n/% - broj/procentat osoba koje su prijavile prvu epizodu B-CAP u bilo koje vreme od 2. nedelje nakon primene 3. doze vakcine

IP – interval pouzdanosti

U interim analizi (ATP kohorta), efikasnost vakcine protiv prvih epizoda CAP sa alveolarnom konsolidacijom ili pleuralnom efuzijom (C-CAP, SZO definicija) iznosila je 25,7% (95% IP: 8,4; 39,6) i protiv prvih epizoda klinički suspektne CAP na osnovu rendgenskog snimka iznosila je 6,7% (95% IP: 0,7; 12,3).

U analizi na kraju kliničkog ispitivanja (ATP kohorta) efikasnost 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 suspektne CAP na osnovu rendgenskog snimka 7,3% (95% IP: 1,6; 12,6). Efikasnost vakcine protiv bakterijske pneumokokne pneumonije ili empijema uzrokovanih serotipovima iz vakcine iznosila je 100% (95% IP: 41,9; 100). Zaštita protiv B-CAP pre primene buster doze i u vreme ili nakon primene buster doze iznosila je

13,6% (95% IP: -11,3; 33,0) i 21,7% (95% IP: 3,4; 36,5), respektivno. Za C-CAP iznosila je 15,1% (95% IP: -15,5; 37,6) i 26,3% (95% IP: 4,4; 43,2), respektivno.

Smanjenje B-CAP i C-CAP je bilo najveće kod dece < 36 meseci (efikasnost vakcine od 20,6% (95% IP: 6,5; 32,6) i 24,2% (95% IP: 7,4; 38,0), respektivno). Rezultati efikasnosti vakcine kod dece > 36 meseci ukazuju na opadanje zaštite. Nije utvrđeno prisustvo zaštite protiv B-CAP i C-CAP iznad 36 meseci starosti.

S obzirom na to da su moguće razlike u epidemiologiji pneumonije u različitim geografskim područjima, rezultate COMPAS kliničkog ispitivanja koje je sprovedeno u Južnoj Americi potrebno je pažljivo interpretirati.

U ispitivanju FinIP, efikasnost vakcine u smanjenju broja bolnički dijagnostikovanih slučajeva pneumonije (identifikovanih na osnovu MKB-10 šifre za upalu pluća) iznosila je 26,7% (95% CI: 4,9; 43,5) kod imunizacije odojčadi prema rasporedu 3+1 i 29,3% (95% CI: 7,5; 46,3) kod imunizacije odojčadi prema rasporedu 2+1. Kod sprovođenja naknadne propuštene ili odložene uobičajene vakcinacije, efikasnost vakcine iznosila je 33,2% (95% CI: 3,0; 53,4) u kohorti 7-11 meseci i 22,4% (95% CI: -8,7; 44,8) u kohorti 12-18 meseci.

### Akutni otitis media (AOM)

Sprovedena su dva ispitivanja efikasnosti, COMPAS i POET (engl. *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* – ispitivanje efikasnosti protiv pneumokoknog *otitis media*) – u kojima su se primenjivale konjugovane pneumokokne vakcine koje sadrže protein D: Synflorix odnosno ispitivana 11-valentna konjugovana vakcina (koja je dodatno sadržala i serotip 3).

U COMPAS ispitivanju je za analizu efikasnosti protiv AOM bilo uključeno 7214 ispitanika (ukupna kohorta vakcinisanih), od kojih je 5989 ispitanika bilo u ATP kohorti (Tabela 3).

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

Vrsta ili uzrok AOM	Efikasnost vakcine (95% IP)
	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)
Netipizirani <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8;60,7)

IP - interval pouzdanosti

(1) prva epizoda

(2) period praćenja do najviše 40 meseci, počev od 2. nedelje nakon treće primarne doze

(3) nije statistički značajno prema unapred definisanim kriterijumima (jednostrana p-vrednost = 0,032). Međutim, u celokupno vakcinisanoj kohorti efikasnost vakcine protiv prve kliničke epizode AOM iznosila je 19% (95% IP: 4,4;31,4).

(4) nije statistički značajno.

U drugoj velikoj, randomizovanoj, duplo slepoj kliničkoj studiji (POET) sprovedenoj u Republici Češkoj i u Slovačkoj, 4907 odojčadi (ATP kohorta) je dobilo 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 meseci.

Efikasnost 11Pn-PD vakcine protiv prve pojave epizode AOM izazvanog nekim od serotipova koji se nalazi u vakcini bila je 52,6% (95% IP: 35,0; 65,5). Specifična-serotipska efikasnost protiv pojave prve AOM

epizode pokazala se za serotipove 6B (86,5%, 95% IP: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% IP: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% IP: 6,3; 65,4) i 23F (70,8%, 95% IP: 20,8; 89,2). Za ostale serotipove prisutne u vakcini, broj osoba sa AOM bio je ograničen da bi se mogao doneti bilo koji zaključak o efikasnosti. Efikasnost protiv pojave bilo koje epizode AOM izazvane bilo kojim pneumokoknim serotipom bila je 51,5% (95% IP: 36,8; 62,9). Efikasnost vakcine protiv prve epizode AOM uzrokovane netipiziranim *H. influenzae* bila je 31,1% (95% IP: -3,7; 54,2, nije značajna). Efikasnost vakcine protiv bilo koje epizode AOM uzrokovane netipiziranim *H. influenzae* bila je 35,3% (95% IP: 1,8; 57,4). Procenjena efikasnost vakcine protiv pojave bilo koje kliničke epizode *otitis media*, bez obzira na etiologiju, bila je 33,6% (95% IP: 20,8; 44,3).

Na osnovu imunološke veze funkcionalnog odgovora na vakcinu (OPA) Synflorix sa 11-valentnom formulacijom upotrebljenom u POET studiji, očekuje se da vakcina Synflorix obezbedi sličnu zaštitu protiv pneumokoknog AOM.

Nije primećen porast incidence AOM uzrokovane drugim bakterijskim patogenima ili nevakcinalnim/nevakcinalno povezanim serotipovima ni u ispitivanju COMPAS (na osnovu malobrojnih prijavljenih slučajeva) niti u ispitivanju POET.

Efektivnost protiv klinički dijagnostikovanog AOM, prijavljenog od strane roditelja ispitivana je u izdvojenom ispitivanju u okviru ispitivanja FinIP. Efektivnost vakcine kao cilj za AOM u kohorti vakcinisane odojčadi iznosila je 6,1% (95% IP: -2,7; 14,1) za protokol 3+1 i 7,4% (95% IP: -2,8; 16,6) za protokol 2+1.

#### Uticao na nazofaringealno kliconoštvo (engl. *Impact on nasopharyngeal carriage (NPC)*)

Uticao vakcine Synflorix na nazofaringealno kliconoštvo ispitano je u dva dvostruko slepa, randomizovana ispitivanja sa neaktivnom kontrolom: u izdvojenom ispitivanju u sklopu ispitivanja FinIP u Finskoj (5023 ispitanika) i u ispitivanju COMPAS (1700 ispitanika).

I u ispitivanju COMPAS i u izdvojenom finskom ispitivanju, vakcina Synflorix je smanjila kliconoštvo tipova zastupljenih u vakcini, ali je nakon primene buster doze primećeno prividno povećanje kliconoštva tipova koji nisu zastupljeni u vakcini (isključujući vakcinalno povezane serotipove). Rezultati nisu bili statistički značajni u svim analizama u sklopu ispitivanja COMPAS. Međutim, kada su se svi podaci sagledali zajedno, primećen je trend smanjenja celokupnog kliconoštva pneumokoka.

U oba ispitivanja je primećeno značajno smanjenje pojedinačnih serotipova 6B i 19F. U izdvojenom finskom ispitivanju primećeno je i značajno smanjenje pojedinačnih serotipova 14 i 23F, a kod primarne imunizacije sa 3 doze i smanjenje unakrsno reaktivnog serotipa 19A.

Uticao na nazofaringealno kliconoštvo (NPC) je ispitivan u kliničkoj studiji kod HIV pozitivne odojčadi (N=83) i HIV negativne odojčadi, koje su rodile HIV pozitivne majke (N=101) u poređenju sa HIV negativnom odojčadi koje su rodile HIV negativne majke (N=100). Nema izgleda da izloženost ili infekcija HIV virusom menja efekat vakcine Synflorix na pneumokokno kliconoštvo do 24-27 meseci života, tj. do 15 meseci nakon buster doze vakcine.

#### Efektivnost u postmarketinškim kliničkim ispitivanjima

U Brazilu je vakcina Synflorix uvedena u nacionalni program imunizacije (NPI) po šemi doziranja 3+1 kod odojčadi (u 2., 4. i 6. mesecu života i buster doza u 12. mesecu života) sa nadoknadom propuštene ili odložene vakcinacije dece do 2. godine života. Studija slučajeva i kontrola, zasnovana na gotovo trogodišnjem praćenju nakon uvođenja vakcine Synflorix, je pokazala značajno smanjenje kulturom potvrđene ili PCR potvrđene IPB izazvane bilo kojim serotipom prisutnim u vakcini, i IPB izazvane individualnim serotipovima 6B, 14 i 19A.

#### **Tabela 4: Rezime efektivnosti vakcine Synflorix protiv IPB u Brazilu**

<b>Tip IPB<sup>(1)</sup></b>	<b>Korigovana efektivnost<sup>(2)</sup> % (95% IP)</b>
IPB izazvana bilo kojim vakcinalnim serotipom <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 izazvana individualnim 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 potvrđena IPB

(2)Korigovana efektivnost predstavlja procentualno smanjenje IPB u grupi dece koja su primila vakcinu Synflorix u poređenju sa nevakcinisanom grupom, kontrolišući faktore koji mogu dovesti do zabune

(3)Kulturom ili PCR potvrđeni slučajevi bolesti izazvanih serotipovima 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F, koji su doprineli analizi

(4)Individualni serotipovi za koje je statistička značajnost postignuta u analizi efektivnosti, kontrolišući faktore koji mogu dovesti do zabune (nije izvršeno prilagođavanje za multiplicitet)

U Finskoj, vakcina Synflorix je uvedena u NPI po šemi doziranja 2+1 kod odojčadi (u 3. i 5. mesecu života i buster doza u 12. mesecu života) bez propuštene ili odložene vakcinacije. Poređenje stanja pre i nakon NPI pokazuje značajno smanjenje učestalosti bilo koje kulturom potvrđene IPB, bilo koje IPB izazvane serotipovima prisutnim u vakcini i IPB izazvane serotipom 19A.

**Tabela 5: Stopa IPB i odgovarajuća stopa smanjenja u Finskoj**

<b>IPB</b>	<b>Učestalost na 100 000 pacijent godina</b>		<b>Relativna stopa smanjenja<sup>(1)</sup> % (95% PI)</b>
	<b>Pre NIP</b>	<b>Posle NIP</b>	
Bilo koja potvrđena kultura	62,9	12,9	80% (72;85)
Bilo koji serotip prisutan 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 pokazuje koliko je učestalost IPB kod dece starosti 5 godina i manje smanjena u kohortnoj grupi koja je primila vakcinu Synflorix (praćenoj tri godine nakon uvođenja NPI) u poređenju sa, prema starosti i sezoni usklađenim nevakcinisanim kohortnim grupama (svaka je praćena u periodu od tri godine pre uvođenja vakcine Synflorix u NPI)

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

U Kvebeku, Kanadi, vakcina Synflorix je uvedena u program imunizacije odojčadi (2 primarne doze za odojčad mlađu od 6 meseci života i dodatna (buster) doza u 12. mesecu života) nakon što je 4,5 godine primenjivana 7-valentna vakcina Prevenar. Na osnovu 1,5 godine nadzora nakon uvođenja vakcine Synflorix, uz pokrivenost od preko 90% u grupi podobnoj za vakcinaciju, zabeleženo je smanjenje incidence IPB izazvane serotipovima prisutnim u vakcini (većinom zbog promena u bolesti izazvane serotipom 7F) bez istovremenog porasta incidence IPB izazvane serotipovima koji nisu prisutni u vakcini. Uopšteno, incidenca IPB je bila 35/100 000 osoba-godina u kohortama koje su primile vakcinu Synflorix, i 64/100 000 osoba-godina koje su primile 7-valentnu vakcinu Prevenar, što predstavlja statistički značajnu razliku (p = 0,03). Iz opservacionih ispitivanja ovog tipa ne može se izvesti direktni uzročno posledični zaključak.

#### Podaci o imunogenosti

### Neinferiornost imunskog odgovora u poređenju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar

Procena potencijalne efikasnosti protiv IPB pre dobijanja odobrenja zasnivala se na poređenju imunskog odgovora na sedam serotipova koji su zajednički za vakcinu Synflorix i drugu pneumokoknu konjugovanu vakcinu, za koju je protektivna efikasnost ranije procenjena (7-valentni Prevenar) po preporuci Svetske zdravstvene organizacije. Imunski odgovor na preostala tri serotipa u vakcini Synflorix je takođe bio meren.

U direktnom komparativnom kliničkom ispitivanju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar („head-to-head“), dokazano je da imunski odgovor na vakcinu Synflorix meren ELISA metodom za sve serotipove nije inferioran, osim za 6B i 23F (gornja granica od 96,5% IP sa razlikom između grupa >10%) (tabela 6). Za serotipove 6B i 23F, za svaki posebno, 65,9% i 81,4% vakcinisane odojčadi u 2., 3., i 4. mesecu dostignut je prag za antitela (odnosno 0,20 mikrograma/mL) mesec dana nakon primene treće doze vakcine Synflorix nasuprot 79,0% i 94,1% respektivno, nakon primene tri doze 7-valentne vakcine Prevenar. Klinički značaj ovih razlika nije poznat, s obzirom na to da je utvrđena efikasnost vakcine Synflorix protiv IPB izazvane serotipom 6B u dvostruko slepom klaster-randomizovanom kliničkom ispitivanju (videti tabelu 1).

Procenat vakcinisanih koji je dostigao prag za dodatna tri serotipa iz vakcine Synflorix (1, 5 i 7F) bio je respektivno, 97,3%, 99,0% i 99,5% i bio je u najmanju ruku kao i zbirni odgovor na 7-valentnu vakcinu Prevenar protiv 7 serotipova (95,8%).

**Tabela 6: Komparativna analiza između 7-valentne vakcine Prevenar i vakcine Synflorix u procentu kod osoba sa koncentracijom antitela  $\geq 0,20$  mikrograma/mL mesec dana nakon primene 3. doze**

Antitelo	Vakcina Synflorix		7-valentna vakcina Prevenar		Razlika u % $\geq 0,20$ mikrograma/mL (7-valentna vakcina Prevenar minus vakcina Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96,5% IP	
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 antitela (GMC) po kompletiranju primarne vakcinacije indukovane vakcinom Synflorix protiv sedam zajedničkih serotipova, bile su niže od onih indukovanih 7-valentnom vakcinom Prevenar. GMC pre primene buster doze (8 do 12 meseci po završetku primarne imunizacije) bile su uglavnom slične kod obe vakcine. Nakon primene buster doze GMC indukovane vakcinom Synflorix bile su niže za većinu serotipova zajedničkih sa 7-valentnom vakcinom Prevenar.

U istom kliničkom ispitivanju, dokazano je da vakcina Synflorix indukuje pojavu funkcionalnih antitela za sve serotipove iz vakcine. Za svaki od sedam zajedničkih serotipova, od 87,7% do 100% vakcinisanih vakcinom Synflorix i od 92,1% do 100% vakcinisanih 7-valentnom vakcinom Prevenar dostiglo je OPA titar  $\geq 8$ , mesec dana nakon primene treće doze. Razlika između vakcina u odnosu na procenat osoba sa OPA titrom  $\geq 8$  bila je <5% za sve zajedničke serotipove, uključujući 6B i 23F. Geometrijska srednja vrednost (GMT) OPA titra antitela nakon primarne imunizacije i nakon primene buster doze bila je niža kod osoba vakcinisanih vakcinom Synflorix u poređenju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar za svih sedam zajedničkih serotipova, osim za serotip 19F.

Za serotipove 1, 5 i 7F, procenat osoba kod kojih je primenjena vakcina Synflorix koje su postigle OPA titar  $\geq 8$  bio je redom, 65,7%, 90,9% i 99,6% nakon primarne imunizacije i 91,0%, 96,3% i 100% nakon primene buster doze. OPA odgovor za serotipove 1 i 5 bio je nižeg intenziteta nego odgovor na svaki od ostalih serotipova. Implikacije ovog nalaza na protektivnu efikasnost nisu poznate. Odgovor na serotip 7F bio je u istom opsegu kao i za sedam serotipova koji su zajednički za obe vakcine.

Takođe je dokazano da vakcina Synflorix indukuje imuni odgovor na unakrsno reaktivni serotip 19A kod 48,8% (95% IP: 42,9;54,7) vakcinisanih dostižući OPA titar  $\geq 8$  mesec dana nakon buster doze.

Primena četvrte doze (buster doza) u drugoj godini života indukovala je anamnistički odgovor antitela, određivan ELISA i OPA metodama, za serotipove koji se nalaze u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A ukazujući tako na indukciju imunološke memorije nakon primarne imunizacije po šemi od tri doze.

#### Dodatni podaci o imunogenosti

##### *Odojčad uzrasta od 6 nedelja do 6 meseci*

##### *Primarna imunizacija po šemi od 3 doze*

Tokom kliničkih studija procenjivana je imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije po šemi od 3 doze (6941 ispitanika), primenom različitih protokola (uključujući primenu u uzrastu od 6-10-14 nedelja, 2-3-4, 3-4-5 ili 2-4-6 meseci) i nakon četvrte (buster) doze (5645 ispitanika) koja je primenjena najkasnije 6 meseci nakon poslednje primarne doze i od uzrasta od navršenih 9 meseci pa nadalje. Generalno, uočeni su slični odgovori na vakcinu primenom različitih rasporeda, iako su donekle jači imunski odgovori uočeni kod rasporeda 2-4-6 meseci.

##### *Primarna imunizacija po šemi od 2 doze*

Imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije po šemi od 2 doze je ispitivana u kliničkoj studiji (470 ispitanika) primenom različitih protokola (uključujući primenu u uzrastu 6-14 nedelja, 2-4 nedelje ili 3-5 meseci) i nakon treće (buster) doze vakcine (470 ispitanika) primenjene najkasnije 6 meseci nakon poslednje primarne doze i od uzrasta 9 meseci pa nadalje.

Jedns klinička studija je ispitivala imunogenost vakcine Synflorix po šemi od 2 doze ili 3 doze primarne imunizacije kod ispitanika u četiri zemlje Evrope. Iako nije bilo značajne razlike u procentu osoba sa koncentracijom antitela  $\geq 0,20$  mikrograma/mL (ELISA) između navedene dve grupe, zapažen je niži procenat osoba sa serotipom 6B i 23F, u odnosu na druge serotipove koji se nalaze u vakcini (Tabela 7 i Tabela 8). Procenat osoba sa OPA titrom  $\geq 8$  kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od dve doze u poređenju sa osobama kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od tri doze, bio je niži za serotipove 6B, 18C i 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% redom, za imunizaciju po šemi od dve doze i u 88,9%, 96,2%, 97,7% redom, za imunizaciju po šemi od tri doze). Sve ukupno, trajanje imunološkog odgovora do primene buster doze u 11. mesecu života bilo je niže kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od dve doze. Kod obe šeme imunizacije, bio je zapažen odgovor na primenu buster doze, za sve serotipove koji se nalaze u vakcini (Tabela 7 i Tabela 8). Nakon primene buster doze, niži procenat osoba sa OPA titrom  $\geq 8$  zapažen je u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od dve doze za serotip 5 (87,2% u odnosu na 97,5% za šemu od 3 doze primarne imunizacije) i 6B (81,1% u odnosu na 90,3%), ostali odgovori su bili slični u obe grupe.

**Tabela 7: Procenat osoba sa koncentracijom antitela  $\geq 0,20$  mikrograma/mL (ELISA) mesec dana nakon primarne imunizacije i mesec dana nakon buster doze po šemi primarne imunizacije od 2 doze**

Antitelo	$\geq 0,20$ mikrograma/mL (ELISA)			
	Nakon primarne imunizacije		Nakon buster doze	
	%	95% IP	%	95% IP

Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Tabela 8: Procenat osoba sa koncentracijom antitela  $\geq 0,20$  mikrograma/mL (ELISA) mesec dana nakon primarne imunizacije i mesec dana nakon buster doze po šemi primarne imunizacije od 3 doze**

Antitelo	$\geq 0,20$ mikrograma/mL (ELISA)					
	Nakon primarne imunizacije			Nakon buster doze		
	%	95% IP		%	95% IP	
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 zabeležene su slične geometrijske srednje koncentracije (GMC) antitela (ELISA) posle primarne imunizacije i posle buster doze u šemi od dve doze (0,14 mikrograma/mL (95% IP: 0,12;0,17) i 0,73 mikrograma/mL (95% IP: 0,58;0,92) i šemi od tri doze (0,19  $\mu$ g/ml (95% IP: 0,16;0,24) i 0,87  $\mu$ g/ml (95% IP: 0,69;1,11). Procenat subjekata sa OPA titrom  $\geq 8$  i GMT uočenim posle primarne imunizacije i posle buster doze je bio niži kod šeme od dve doze u poređenju sa šemom od tri doze. U obe šeme je uočen odgovor na buster indikativan za primarnu imunizaciju.

Klinički značaj smanjenog imunskog odgovora nakon primarne imunizacije, kao i nakon buster doze, koji je zabeležen nakon primarne imunizacije po šemi od 2 doze nije poznat.

Imunogenost vakcine Synflorix je procenjivana u kliničkom ispitivanju sprovedenom u Južnoj Africi nakon primarne imunizacije po šemi od 3 doze (u uzrastu od 6-10-14 nedelja) ili 2 doze (u uzrastu od 6-14 nedelja) praćene buster dozom vakcine u uzrastu od 9-10 meseci. Nakon primarne vakcinacije, procenat ispitanika za serotipe vakcine, koji dostižu graničnu vrednost antitela i sa OPA titrom  $\geq 8$  je bio sličan nakon šeme imunizacije sa 2 doze u poređenju sa 3 doze izuzev nižeg procenta OPA za serotip 14. Antitela GMCs i OPA GMTs su bila niža nakon primarne imunizacije po šemi od 2 doze za većinu serotipova vakcine.

Primećeni su slični procenti ispitanika koji dostižu graničnu vrednost antitela i OPA titar  $\geq 8$  i primećena su slična antitela GMC i OPA GMT post-primarno u obe grupe za unakrsno-reaktivni serotip 19A. Generalno, prisustvo imunog odgovora pre buster doze je slabije u grupi sa primarnom imunizacijom po šemi od 2 doze u poređenju sa grupom sa 3 doze za većinu serotipova vakcine, i bilo je slično za serotip 19A.



### *Buster doza vakcine u uzrastu 9-10 meseci*

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Južnoj Africi, buster doza vakcine primenjena u uzrastu 9-10 meseci izazvala je značajna povećanja GMCs i OPA GMTs antitela za svaki serotip vakcine i serotip 19A u obe grupe sa šemama primarne imunizacije od 2 i 3 doze ukazujući na imunski odgovor.

### *Buster doza vakcine u uzrastu 9-12 meseci života u poređenju sa 15-18 meseci*

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Indiji, procenjivana buster doza vakcine primenjena u uzrastu 9-12 ili 15-18 meseci kod 66 odnosno 71 deteta, nakon primarne imunizacije u uzrastu 6,10 i 14 nedelja, nije ukazala na razlike između grupa u pogledu antitela GMCs. Primećena je viša vrednost OPA GMTs u grupi koja je primila buster dozu u 15-18 mesecu za većinu serotipova vakcine i serotip 19A. Međutim, klinički značaj navedene opservacije nije poznat.

### *Imunska memorija*

Tokom praćenja evropskog kliničkog ispitivanja tokom koga se procenjivala šema primarne vakcinacije od dve doze i od tri doze, dokazana je postojanost antitela kod osoba uzrasta od 36-46 meseci kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od dve doze i koje su primile buster dozu. Najmanje 83,7% osoba je bilo seropozitivno za serotipove koji se nalaze u vakcini i za unakrsno reaktivni serotip 19A. Kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od tri doze i koji su primili buster dozu, najmanje 96,5% osoba je bilo seropozitivno za serotipove koji se nalaze u vakcini i 86,4% za unakrsno reaktivni serotip 19A. Nakon pojedinačne doze vakcine Synflorix, primenjene tokom četvrte godine života kao eksperimentalna doza, višestruko povećanje GMC antitela (ELISA) i OPA GMT, pre i nakon vakcinacije bilo je slično kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od 2 doze i osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od 3 doze. Navedeni rezultati pokazuju postojanje imunske memorije nakon primarne imunizacije osoba za sve serotipove vakcine i unakrsno reaktivni serotip 19A.

### *Nevakcinisana odojčad i deca uzrasta $\geq 7$ meseci:*

Imunološki odgovor indukovan vakcinom Synflorix kod dece koja prethodno nisu vakcinisana procenjivan je kroz tri klinička ispitivanja.

Prvim kliničkim ispitivanjem procenjivan je imunološki odgovor na serotipove koji se nalaze u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A kod dece uzrasta od 7 -11 meseci, 12 - 23 meseca i od 2 do 5 godina:

- Kod dece uzrasta od 7 - 11 meseci, primarna imunizacija je završena po šemi od 2 doze sa primenom buster doze u drugoj godini života. Imunski odgovor nakon primene buster doze u navedenoj uzrasnoj grupi bio je uporediv sa odgovorom uočenim nakon primene buster doze kod odojčadi mlađe od 6 meseci kod koje je primarna imunizacija kompletirana po šemi od tri doze.
- Kod dece uzrasta od 12 - 23 meseca, imunski odgovor koji je indukovao nakon primarne imunizacije po šemi od dve doze bio je uporediv sa odgovorom dobijenim nakon primarne imunizacije po šemi od tri doze kod odojčadi mlađe od 6 meseci, osim za serotipove koji se nalaze u vakcini 18C i 19F, kao i za serotip 19A, za koje je odgovor bio jači u grupi dece uzrasta od 12 - 23 meseca.
- Kod dece uzrasta od 2 do 5 godina, koja su primila jednu dozu, vrednosti ELISA GMC antitela za 6 serotipova vakcine, kao i za serotip 19A, bile su slične koncentracijama dobijenim nakon vakcinacije odojčadi mlađe od 6 meseci po šemi od 3 doze, dok su za 4 od 10 serotipova vakcine (serotipovi 1, 5, 14 i 23F) bile niže nego koncentracije postignute kod odojčadi mlađe od 6 meseci nakon vakcinacije po šemi od tri doze. OPA GMT-i su bili slični ili viši nakon primene pojedinačne doze vakcine u poređenju sa vrednostima dobijenim nakon primarne imunizacije odojčadi mlađe od 6 meseci po šemi od tri doze, osim za serotip 5.

U drugom kliničkom ispitivanju, jedna doza primenjena četiri meseca nakon dve propuštene doze u uzrastu od 12-20 meseci dovela je do приметnog povećanja ELISA GMC-a i OPA GMT-a (pri poređenju odgovora pre i nakon poslednje doze), što pokazuje da dve propuštene doze u sklopu naknadnog sprovođenja propuštenog ili odloženog uobičajenog vakcinisanja omogućuju adekvatnu primarnu imunizaciju.

Treće kliničko ispitivanje pokazalo je da je primena 2 doze vakcine sa razmakom od dva meseca, a koja se započinje u uzrastu od 36 do 46 meseci dovodi do viših vrednosti ELISA GMC-a antitela, kao i OPA GMT-i za svaki serotip sadržan u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A, u odnosu na vrednosti primećene jedan mesec nakon primarne imunizacije sa tri doze. Udeo vakcinisanih kod kojih je koncentracija antitela (ELISA)  $\geq 0,20$  mikrograma/mL ili OPA titar  $\geq 8$  za svaki serotip iz vakcine, bio je uporediv ili viši u grupi sa naknadnim sprovođenjem propuštenog ili odloženog uobičajenog vakcinisanja, nego kod odojčadi kod koje je sprovedena primarna imunizacija sa tri doze.

Dugotrajno prisustvo antitela nije ispitivano nakon primarne imunizacije kod odojčadi kod kojih je primenjena i buster doza ili nakon primarne vakcinacije po šemi od 2 doze kod starije dece.

U jednom kliničkom ispitivanju je dokazano da se vakcina Synflorix može bezbedno primeniti kao buster doza u drugoj godini života kod dece kod koje je primarna vakcinacija kompletirana po šemi od 3 doze sa 7-valentnom vakcinom Prevenar. Ovim ispitivanjem je dokazano da je imunološki odgovor za 7 zajedničkih serotipova bio komparabilan sa onima dobijenim nakon primene buster doze sedmovalentne vakcine Prevenar. Međutim, deca kod koje je primarna vakcinacija kompletirana 7-valentnom vakcinom Prevenar neće biti zaštićena od dodatnih serotipova koje sadrži vakcina Synflorix (1, 5, 7F). Stoga se ne može predvideti stepen i trajanje zaštite protiv invazivnog pneumokoknog oboljenja i *otitis media* čiji su izazivači navedena tri serotipa, kod dece ove starosne grupe, nakon primene jedne doze vakcine Synflorix.

#### Podaci o imunogenosti kod prevremeno rođenih beba

Imunogenost vakcine Synflorix procenjavana je kod prevremeno rođenih beba između 27. i 30. gestacione nedelje (N=42), prevremeno rođenih beba između 31. i 36. gestacione nedelje (N=82) i kod beba rođenih u terminu tj. posle 36. gestacione nedelje (N=132), nakon završetka primarne imunizacije po šemi od 3 doze u 2., 4. i 6. mesecu života. Imunogenost vakcine Synflorix takođe je procenjavana kod 44 prevremeno rođene bebe između 27. i 30. gestacione nedelje i 69 prevremeno rođenih beba između 31. i 36. gestacione nedelje, kao i kod 127 beba rođenih u terminu, nakon primene četvrte buster doze u periodu od 15. do 18. meseca života.

Mesec dana po kompletiranju primarne imunizacije (nakon primene 3. doze) za svaki serotip koji se nalazi u vakcini, kod najmanje 92,7% vakcinisanih postignuta je koncentracija antitela (ELISA)  $\geq 0,20$  mikrograma/mL i kod najmanje 81,7% vakcinisanih OPA-titar  $\geq 8$  (opsonofagocitna aktivnost), osim za serotip 1 (kod najmanje 58,8% vakcinisanih postignut je OPA-titar  $\geq 8$ ). Slične vrednosti geometrijske srednje koncentracije (GMC) za ELISA i geometrijskog srednjeg titra (GMT) za OPA, zapažene su kod svih beba, osim niže vrednosti GMC (za serotipove 4, 5, 9V i unakrsno reaktivni serotip 19A kod prevremeno rođenih beba između 27. i 30. gestacione nedelje i za serotip 9V kod prevremeno rođenih beba između 31. i 36. gestacione nedelje), kao i niže vrednosti GMT za OPA (za serotip 5 kod prevremeno rođenih beba između 27. i 30. gestacione nedelje). Klinički značaj navedenih razlika nije poznat.

Mesec dana nakon primene 4. buster doze, primećeno je povećanje GMC (za ELISA) i vrednosti GMT (za OPA) za svaki serotip koji se nalazi u vakcini i unakrsno reaktivni serotip 19A, što ukazuje na imunološku memoriju. Slične vrednosti GMC (za ELISA) i GMT (za OPA) zabeležene su kod svih odojčadi, osim niže vrednosti GMT (za OPA) za serotip 5 kod prevremeno rođenih beba između 27. i 30. gestacione nedelje. Sveukupno, za svaki serotip koji se nalazi u vakcini kod najmanje 97,6% svih odojčadi postignut je ELISA-titar  $\geq 0,20$  mikrograma/mL i kod najmanje 91,9% svih odojčadi OPA-titar  $\geq 8$ .

#### Imunogenost kod posebnih populacija

### *HIV pozitivna (HIV +/+) odojčad i HIV negativna odojčad koju su rodile HIV pozitivne majke (HIV +/-)*

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Južnoj Africi, procenjavana je imunogenost vakcine Synflorix primenjene u okviru primarne imunizacije po šemi od 3 doze (u uzrastu 6,10 i 14 nedelja) praćeno buster dozom (u 9-10 mesecu života) kod 70 HIV pozitivne odojčadi (HIV +/+), 91 HIV negativnog odojčeta koje su rodile HIV pozitivne majke (HIV +/-) i 93 HIV negativnog odojčeta koje su rodile HIV negativne majke (HIV -/-). Uključena su samo HIV +/+ odojčad sa stadijumom 1 (asimptomatski) ili 2 (blagi simptomi) prema SZO klasifikaciji.

Za većinu serotipova vakcina, grupna poređenja nisu ukazivala na neke razlike u post-primarnim imunskim odgovorima između HIV +/+ i HIV -/- grupa, ili HIV +/- i HIV -/- grupa, izuzev za trend prema nižem procentu ispitanika koji dostižu OPA titar  $\geq 8$  i niži nivo OPA GMTs u HIV +/- grupi. Klinički značaj navedenog nižeg post-primarnog OPA odgovora nije poznat. Rezultati nisu ukazivali na neku razliku u ELISA antitelima GMCs i OPA GMTs između grupa za unakrsno-reaktivni serotip 19A.

Buster doza vakcine Synflorix kod HIV+/+ i HIV +/- odojčadi pokazuje robusno povećanje ELISA GMC antitela i OPA GMTs za svaki serotip vakcine i serotip 19A imunski odgovor. Za većinu serotipova vakcine i serotip 19A, poređenja između grupa nisu ukazala na neku razliku ELISA GMC antitela i OPA GMT u post-buster dozi između HIV+/+ i HIV-/- grupa, ili HIV+/- i HIV -/- grupa.

Rezultati za protein D su ukazivali na uporedive post-primarne i post-buster imunske odgovore između grupa.

U svakoj grupi, održivost imunskog odgovora je zapažena u 24-27. mesecu života, tj. do 15 meseci nakon imunizacije buster dozom.

### *Deca sa anemijom srpastih ćelija*

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Burkina Faso, procenjavana je imunogenost vakcine Synflorix primenjene na 146 dece sa anemijom srpastih ćelija (hemoglobin SS oboljenjem, hemoglobin SC oboljenjem ili sa  $\beta$  talasemijom) u poređenju sa 143 dece bez anemije srpastih ćelija istog uzrasta. Među decom sa anemijom srpastih ćelija, 48 dece mlađe od 6 meseci života je primilo vakcinu u 8,12 i 16 nedelji života, praćeno buster dozom u uzrastu 9-10 meseci, 50 dece uzrasta 7-11 meseci i 48 dece uzrasta 12-23 meseci počeli su vakcinaciju u skladu sa svojim godinama. Nije pokazano da je anemija srpastih ćelija imala uticaj na imunski odgovor na vakcinu Synflorix za svaki od serotipova vakcine, serotip 19A, kao ni za protein D.

### *Deca sa disfunkcijom slezine*

Procenjavana je imunogenost i bezbednost vakcine Synflorix kod ograničenog broja (*primed* ili *unprimed*) ispitanika sa urođenom ili stečenom asplenijom, disfunkcijom slezine ili sa pridruženim defektima: 6 ispitanika sa 2-5 godine starosti i 40 ispitanika sa 6-17 godina starosti (vakcina Synflorix je indikovana do pet godina starosti). Ovo studijom je pokazano da je vakcina Synflorix imunogena i nisu primećeni novi bezbednosni problemi.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nije primenljivo.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja sa 11-ovalentnom formulacijom vakcine reprezentativnom za vakcinu Synflorix, nisu ukazala na poseban rizik primene kod ljudi, na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije i ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid;  
Voda za injekcije.

Za adsorbens (aluminijum-fosfat), videti odeljak 2.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U nedostatku studija kompatibilnosti, vakcina se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Nakon otvaranja upotrebiti odmah.

Datum isteka roka upotrebe se odnosu na poslednji dan navedenog meseca naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je napunjen injekcioni špric (staklo tip I) sa zapušačem od butil gume.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa 0,5 mL suspenzije i sa zapušačem od butil gume, 1 igla i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Beli talog sa bistrim, bezbojnim supernatantom se može uočiti tokom čuvanja vakcine u napunjenom injekcionom špricu. Ovo ne predstavlja znak neispravnosti vakcine.

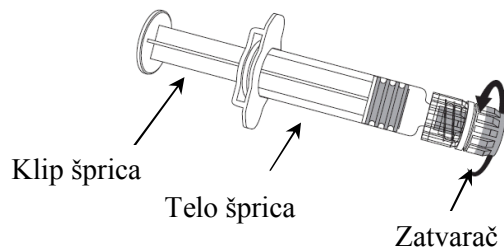
Sadržaj napunjenog injekcionog šprica treba ispitati vizuelno kako pre, tako i nakon što se promućka na prisustvo stranih čestica i/ili neuobičajene fizičke pojave, a pre primene vakcine. Ukoliko se bilo šta od ovoga uoči, vakcinu treba odbaciti.

Vakcina treba da dostigne sobnu temperaturu pre primene.

Vakcinu treba dobro promućkati pre upotrebe.

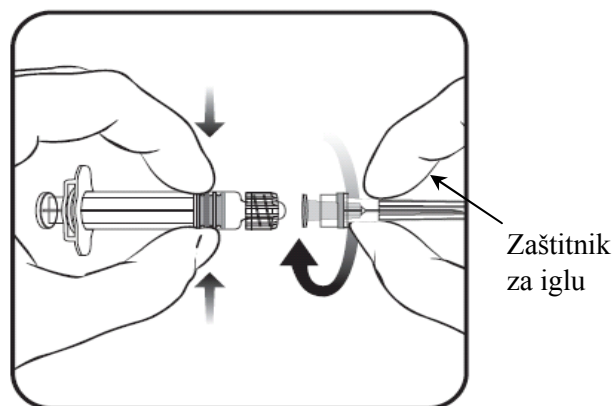
## Uputstvo za primenu vakcine u napunjenom injekcionom špricu

1. Držeći telo šprica u jednoj ruci (izbegavati držanje za klip), odvijte zatvarač šprica okretanjem u smeru suprotnom od kazaljke na satu.



2. Da biste pričvrstili iglu na špric, okrećite iglu u smeru kazaljke na satu dok ne osetite da je pričvrćena.

3. Odstranite zaštitnik za iglu, što ponekad može biti malo teže.



Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih brigada 88, Beograd

### **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00710-20-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 01.07.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.01.2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar , 2021.