

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Synflorix<sup>®</sup>; suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu;  
(1 mikrogram+3 mikrograma+1 mikrogram+1mikrogram+1 mikrogram+1  
mikrogram+1 mikrogram+3 mikrograma+3 mikrograma+1 mikrogram)/0,5mL;  
Pakovanje: napunjen injekcioni špric, 1 x 0,5 mL**

**Proizvođač: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**

**Adresa: Rue de l'Institut 89, Rixensart, Belgija**

**Podnosilac zahteva: PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED,  
BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

**Adresa: Omladinskih brigada 88, Beograd**

## 1. IME LEKA

Synflorix<sup>®</sup>; (1 mikrogram+3 mikrograma+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+1 mikrogram+3 mikrograma+3 mikrograma+1 mikrogram)/0,5mL; napunjen injekcioni špric

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

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 kompletnu listu 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 2. mesecu života i sa intervalom između pojedinačnih doza vakcine od najmanje mesec dana. Prva doza se može dati najranije u šestoj nedelji života. Preporučuje se primena buster doze (četvrta doza) najmanje 6 meseci po kompletiranju primarne imunizacije, a 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 od 2. meseca života, 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 (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 koje su kao prvu dozu primile vakcinu Synflorix i kompletiraju vakcinaciju navedenom vakcinom.

### **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 pomoćnu supstancu vakcine navedenu 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**

Kao i kod ostalih vakcina koje se primenjuju injekciono, neophodno je da adekvatan medicinski tretman bude na raspolaganju 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 respiratnim 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 supkutanoj 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.

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

Ne postoji dovoljno dokaza da vakcina Synflorix obezbeđuje zaštitu protiv serotipova pneumokoka koji nisu sadržani u vakcini 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. 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 (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 imunološki 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 imunološki odgovor protiv serotipova 1 i 5 rezultirati sniženom protektivnom efikasnošću za invazivne bolesti, pneumoniju ili *otitis media* izazvanih ovim serotipovima (videti odeljak 5.1).

Vakcina Synflorix je indikovana kod dece uzrasta od 6. nedelje do 5. godine života. Vakcinu Synflorix treba primeniti po šemi imunizacije koja odgovara uzrastu deteta u trenutku započinjanja vakcinacije (videti odeljak 4.2). Podaci o bezbednosti i imunogenosti još uvek nisu dostupni za decu uzrasta preko 5 godina.

Deca sa narušenim imunološkim odgovorom, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskog defekta, HIV infekcije ili drugih razloga mogu imati smanjeni odgovor antitela na vakcinaciju.

Podaci o bezbednosti i imunogenosti kod dece sa visokim rizikom za pneumokokne infekcije (oboljenje srpastih ćelija, urođena i stečena disfunkcija slezine, HIV infekcija, maligniteti, nefrotski sindrom) nisu dostupni. Vakcinaciju kod visoko-rizičnih grupa treba razmatriti na individualnoj osnovi (videti odeljak 4.2).

Deca mlađa od 2 godine moraju primiti vakcinu Synflorix prema rasporedu koji odgovara njihovom uzrastu (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 su imunokompromitovana) 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 pre ili neposredno nakon vakcinacije može smanjiti incidencu i intenzitet postvakcionalnih febrilnih reakcija. Ipak, podaci ukazuju da profilaktička upotreba paracetamola može smanjiti imunološki odgovor na vakcinu Synflorix. Klinički značaj ovog opažanja, kao i uticaj ostalih antipiretika na imunološki odgovor na vakcinu Synflorix ostaje nepoznat.

Profilaktička primena antipiretika se preporučuje:

- kod sve dece kod koje se vakcina Synflorix primenjuje istovremeno sa celočelijskom 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.

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

#### **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 imunološki 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 začaj 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 imunološki odgovor.

#### Primena uz profilaktičko davanje antipiretika

Videti odeljak 4.4.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

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

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom 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, istim redom. 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 česta: ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Veoma retka: ( $< 1/10000$ )



Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<b>Klinička ispitivanja</b>		
Imunološki poremećaji	Retka	Alergijske reakcije (kao što su alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, ekcem)
	Veoma retka	Angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma česta	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Veoma česta	Razdražljivost
	Povremena	Neuobičajen plač
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Pospanost
	Retka	Konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)
Vaskularni poremećaji	Veoma retka	<i>Kawasaki</i> -jeva bolest
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremena	Apneja kod prevremeno rođenih beba (rođenih pre 28. gestacione nedelje) (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	Povremena	Dijareja, povraćanje
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Povremena	Osip
	Retka	Urtikarija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česta	Bol, crvenilo, otok na mestu primene, visoka telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (do 2. godine života)
	Česta	Reakcije na mestu primene kao što su induracija (otvrdnjavanje) na mestu uboda, visoka telesna temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (do 2. godine života)
	Povremena	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	Povremena	Glavobolja (od 2. do 5. godine života)
Gastrointestinalni poremećaji	Povremena	Mučnina (od 2. do 5. godine života)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	Visoka telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (od 2. do 5. godine života)
	Povremena	Reakcije na mestu primene, svrab, visoka telesna temperatura: $> 40^{\circ}\text{C}$ rektalno (do 2. godine života), visoka telesna temperatura: $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (od 2. do 5. godine života), difuzno oticanje ekstremiteta u koji je primenjena vakcina, koje ponekad uključuje i susjedni zglobovi
<b>Postmarketinško iskustvo</b>		

Imunološki poremećaji	Veoma retka	Anafilaksa
Poremećaji nervnog sistema	Retka	Hipotonično-hiporesponzivna epizoda

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za vakcinu je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika vakcine. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovu vakcinu 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 kod: 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% 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.

## **2. Efikasnost i efektivnost**

Efikasnost i efektivnost vakcine Synflorix je procenjivana 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.

### **2.1. Invazivna pneumokokna bolest (koja uključuje sepsu, meningitis, bakterijsku pneumoniju i bakterijemiju)**

*Efektivnost/efikasnost protiv invazivne pneumokokne bolesti (IPB) u kliničkim ispitivanjima*

*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 pronađeni i 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 kohortnim grupama zabeleženo 5 slučajeva IPB izazvanih serotipovima prisutnim u vakcini (serotipovi 4, 6B, 7F, 14 i 19F).

### Protektivna efektivnost protiv IPB u postmarketinškim kliničkim ispitivanjima

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 4,5 godine primene 7-valentne vakcine 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 izazvanog serotipovima prisutnim u vakcini (većinom zbog promena u bolesti izazvane serotipom 7F) bez istovremenog porasta incidence IPB izazvanog 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.

## **2.2. Pneumonija**

Efektivnost/efikasnost protiv pneumonije u kliničkim ispitivanjima

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=10295		Kontrolna vakcina N=10201		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) i 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 dijagnostifikovanih 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.

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

#### **Efikasnost protiv akutnog otitis media (AOM) u kliničkim ispitivanjima**

Sprovedena su dva ispitivanja efikasnosti, COMPAS i POET (*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)

N - broj ispitanika po grupi

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 Slovačkoj i Republici Češkoj, 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 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 uzrokovanog netipiziranim *H.influrzae* 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-valenetnom formulacijom upotrebljenom u POET studiji, očekuje se da vakcina Synflorix obezbedi sličnu zaštitu protiv pneumokoknog AOM.

Nije primećen porast incidence AOM uzrokovanog drugim bakterijskim patogenima ili nevakcinalnim/unakrsno nereaktivnim serotipovima ni u ispitivanju COMPAS (na osnovu malobrojnih prijavljenih slučajeva) ni u ispitivanju POET.

Efektivnost protiv klinički dijagnostifikovanog 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.

#### **2.4. Uticaj na nazofaringealno kliconoštvo**

Uticaj vakcine Synflorix na nazofaringealno kliconoštvo ispitan 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 unakrsno reaktivne tipove). 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.

### **3. Podaci o imunogenosti**

#### **3.1 Neinferiornost imunološkog odgovora u poređenju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar**

Procena potencijalne efikasnosti protiv IPB pre dobijanja odobrenja zasnivala se na poređenju imunološkog 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. Imunološki odgovor na preostala tri serotipa u vakcini Synflorix je takođe bio meren.

U direktnom komparativnom ispitivanju sa 7-valentnom vakcinom Prevenar („*head-to-head*“), dokazano



je da imunološki 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 4). 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 4: 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	SYNFLORIX		7-valentni Prevenar		Razlika u % $\geq 0,20$ mikrograma/mL (7-valentni Prevenar minus 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 inteziteta 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.

Primena četvrte doze (buster doza) u drugoj godini života indukovala je anamnestički odgovor antitela, određivan ELISA i OPA metodama, za 10 serotipova koji se nalaze u vakcini ukazujući tako na indukciju imunološke memorije nakon primarne imunizacije po šemi od tri doze.

### **3.2. Dodatni podaci o imunogenosti**

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

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

Tokom ukupno osam kliničkih studija, koje su sprovedene u različitim zemljama Evrope, Čileu i Filipinima, procenjivana je imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije po šemi od tri doze (N=3 089), primenom različitih protokola (6-10-14 nedelja, 2-3-4, 3-4-5 ili 2-4-6 meseci starosti). Četvrta (buster) doza primenjena je u šest kliničkih ispitivanja kod 1976 odojčadi. Generalno, uočeni su slični odgovori na vakcinu primenom različitih rasporeda, iako su donekle jači imunološki odgovori uočeni kod rasporeda 2-4-6 meseci.

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

Pored primarne imunizacije po šemi od tri doze, imunogenost vakcine Synflorix nakon primarne imunizacije po šemi od dve doze kod odojčadi mlađe od 6. meseca života procenjivana je u dva klinička ispitivanja.

U prvom kliničkom ispitivanju, poređena je imunogenost vakcine Synflorix dva meseca nakon primene druge doze sa 7-valentnom vakcinom Prevenar i procenat osoba sa koncentracijom antitela  $\geq 0,2$  mikrograma/mL (ELISA) bio je unutar istog opsega za svaki serotip zajednički za obe vakcine, sa izuzetkom serotipova 6B (64,1% za Synflorix i 30,7% za 7-valentni Prevenar) i 18C (87,1% za Synflorix i 97,6% za 7-valentni Prevenar). Geometrijske srednje koncentracije antitela (GMC) bile su slične za obe grupe, sa izuzetkom nekih serotipova za koje je odgovor bio viši (6B) ili niži (4, 9V i 18C) u Synflorix grupi. Slično, procenat osoba koje su dostigle OPA titar  $\geq 8$  i OPA GMT dva meseca nakon primene druge doze vakcine bio je unutar istog opsega za svaki serotip zajednički za obe vakcine, sa izuzetkom serotipova 6B i 19F za koje je odgovor bio viši u Synflorix grupi.

U drugom kliničkom ispitivanju, poređena je imunogenost nakon primene dve doze vakcine Synflorix u poređenju sa tri doze vakcine Synflorix. 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 (Tabela 5 i Tabela 6). 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% redno 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 (Tabela 5 i Tabela 6). Nakon primene buster doze, niži procenat osoba sa OPA titrom  $\geq 8$  zazapažen 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 5: 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	$\geq 0,2$ 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 6: 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	$\geq 0,2$ 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

Tokom praćenja drugog kliničkog ispitivanja, prisustvo antitela od 36. do 46. meseca života pokazano je kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od dve doze i koji su primili buster dozu, sa najmanje 83,7% osoba koje su bile seropozitivne za sve serotipove iz vakcine. Kod osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od 3 doze i koji su primili buster dozu, najmanje 96,5% osoba bilo je seropozitivno za sve serotipove vakcine. Pojedinačna doza vakcine Synflorix primenjena tokom 4. godine života, kao eksperimentalna doza, izazvala je sličnu GMC antitela (ELISA) merenu 7-10 dana nakon primene eksperimentalne doze kod osoba sa primarnom imunizacijom po šemi od 2 doze i kod osoba sa primarnom imunizacijom po šemi od 3 doze. Ovaj nivo antitela je bio viši od onog koji je zabeležen nakon eksperimentalne doze kod osoba kod kojih nije sprovedena primarna imunizacija. Višestruko povećanje GMC antitela (ELISA) i OPA GMT, pre i nakon vakcinacije, bila je takođe slična kod osoba kod kojih je primarna imunizacija bila po šemi od 2 doze i osoba kod kojih je primarna imunizacija kompletirana po šemi od 3 doze. Navedeni rezultati pokazuju postojanje imunološke memorije nakon primarne imunizacije osoba za sve serotipove vakcine.

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

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

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

Prvim kliničkim ispitivanjem procenjivana je vakcinacija dece uzrasta od 7 do 11 meseci, 12 do 23 meseca i od 2 do 5 godina:

- Kod dece uzrasta od 7 do 11 meseci, primarna imunizacija je završena po šemi od 2 doze sa primenom buster doze u drugoj godini života. Imunološki odgovor nakon primene buster doze vakcine Synflorix 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 do 23 meseci, imunološki odgovor koji je indukovao nakon primarne imunizacije vakcinom Synflorix 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 18C i 19F, za koje je odgovor bio jači u grupi dece uzrasta od 12 do 23 meseci.

- Kod dece uzrasta od 2 do 5 godina, koja su primila jednu dozu vakcine Synflorix, vrednosti ELISA GMC antitela za 6 od 10 serotipova vakcine 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 vakcine Synflorix primenjena četiri meseca nakon dve propuštene doze u uzrastu od 12-20 meseci dovela je do primetnog 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, 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 dve doze kod starije dece.

U jednoj 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.

### **3.3. Podaci o imunogenosti kod prevremeno rođenih beba**

Imunogenost vakcine Synflorix procenjivana 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 procenjena 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), kod najmanje 92,7% vakcinisanih postignuta je koncentracija antitela (ELISA)  $\geq 0,2$  mikrograma/mL i kod najmanje 81,7% vakcinisanih OPA-titar  $\geq 8$  (opsonofagocitna aktivnost) za sve serotipove vakcine, 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 i 9V 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 sve serotipove, 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, kod najmanje 97,6% svih odojčadi postignut je ELISA-titar  $\geq 0,20$  mikrograma/mL i kod najmanje 91,9% svih odojčadi OPA-titar  $\geq 8$ , za sve serotipove prisutne u vakcini.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja vakcine Synflorix kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa oboljenjem uzrokovanim bakterijom *Streptococcus pneumoniae* i akutnim oboljenjem *otitis media* uzrokovanim bakterijom *Haemophilus influenzae* (za informacije o primeni vakcine u pedijatrijskoj populaciji, videti odeljak 4.2).

## 5.2 Farmakokinetički podaci

Evaluacija farmakoinetičkih podataka nije moguća kod vakcina.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja sa 11-ovalentnom formulacijom vakcine reprezentativnom za vakcinu Synflorix, nije 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**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere upozorenja 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.

## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

0,5 mL suspenzije u napunjenom injekcionom špricu (staklo tip I) sa zapašaćem od butil gume.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

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

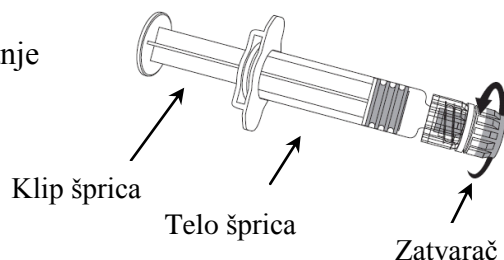
Sadržaj napunjenog injekcionog šprica treba ispitati vizuelno kako pre, tako i nakon što se promućka na prisustvo stranih čestica i/ili neuobičajene fizičke pojave, a pre primene vakcine. Ukoliko se bilo šta od ovoga uoči, vakcinu treba odbaciti.

Vakcina treba da dostigne sobnu temperaturu pre primene.

Vakcinu treba dobro promućkati pre upotrebe.

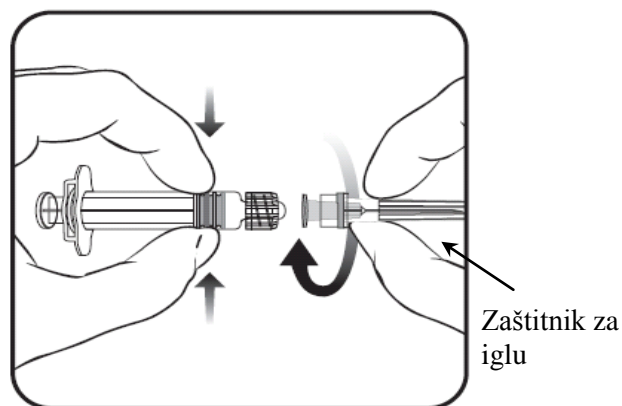
## Uputstvo za primenu vakcine u napunjenom injekcionom špricu

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 špic, okrećite iglu u smeru kazaljke na satu dok ne osetite da je pričvrćena.

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



Neupotrebljeni proizvod ili materijal treba odstraniti u skladu sa važećim propisima.

### 7. NOSILAC DOZVOLE

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

### 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za Synflorix, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1x0,5mL:  
3473/2010/12

*Broj poslednje obnove dozvole:*

Synflorix, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1x0,5mL: 515-01-00057-15-002

### 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole za Synflorix, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1x0,5mL:  
01.07.2010.

*Datum poslednje obnove dozvole:*

Synflorix, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1x0,5mL: 04.08.2015.

### 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2015.